

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

*Pirtobrutinib (Jaypirca®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 4 A**

*Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem  
Mantelzelllymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-  
Inhibitor behandelt wurden*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                      | Seite     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                                                                       | <b>1</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>10</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>12</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....                                                                     | 18        |
| 4.2 Methodik.....                                                                                                    | 25        |
| 4.2.1 Fragestellung.....                                                                                             | 25        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....                                           | 27        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....                                                                                   | 29        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                               | 30        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....                                                                      | 30        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                                   | 31        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....                                                                    | 33        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....                                                                            | 34        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                                  | 34        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....                                                                         | 36        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 36        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                                      | 36        |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....                                                                              | 37        |
| 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....                                                                          | 38        |
| 4.2.5.2.3 Angewandte statistische Analysen.....                                                                      | 46        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                                           | 48        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....                                                                                   | 49        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                                       | 49        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....                                                                                    | 50        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 53        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 53        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 53        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                             | 53        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....                                                   | 55        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                 | 56        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....                                                  | 57        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 58        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 59        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....                                                                 | 59        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                 | 61        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                    | 62        |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....                                                                                  | 62        |

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.3.1.3.2                                                                                                                                          | Subgruppenanalysen – RCT.....                                                                                                                    | 67         |
| 4.3.1.4                                                                                                                                            | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....                                                                                                   | 69         |
| 4.3.2                                                                                                                                              | Weitere Unterlagen.....                                                                                                                          | 69         |
| 4.3.2.1                                                                                                                                            | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                                                       | 69         |
| 4.3.2.1.1                                                                                                                                          | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                                                    | 69         |
| 4.3.2.1.2                                                                                                                                          | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                                                                        | 70         |
| 4.3.2.1.3                                                                                                                                          | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                                                      | 70         |
| 4.3.2.1.3.1                                                                                                                                        | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                              | 70         |
| 4.3.2.1.3.2                                                                                                                                        | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                          | 72         |
| 4.3.2.1.4                                                                                                                                          | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....                                                                           | 73         |
| 4.3.2.2                                                                                                                                            | Nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                                                                                   | 73         |
| 4.3.2.2.1                                                                                                                                          | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                           | 73         |
| 4.3.2.2.2                                                                                                                                          | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                                                             | 73         |
| 4.3.2.2.3                                                                                                                                          | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                 | 74         |
| 4.3.2.2.3.1                                                                                                                                        | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                                                                  | 74         |
| 4.3.2.2.3.2                                                                                                                                        | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                             | 75         |
| 4.3.2.2.4                                                                                                                                          | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                             | 75         |
| 4.3.2.3                                                                                                                                            | Weitere Untersuchungen.....                                                                                                                      | 76         |
| 4.3.2.3.1                                                                                                                                          | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                                                              | 76         |
| 4.3.2.3.1.1                                                                                                                                        | Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                                                                                  | 76         |
| 4.3.2.3.2                                                                                                                                          | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                                                | 82         |
| 4.3.2.3.3                                                                                                                                          | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                                                     | 102        |
| 4.3.2.3.3.5                                                                                                                                        | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                                                | 143        |
| 4.3.2.3.4                                                                                                                                          | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....                                                                                 | 144        |
| 4.4                                                                                                                                                | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                                                                       | 144        |
| 4.4.1                                                                                                                                              | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                 | 144        |
| 4.4.2                                                                                                                                              | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....                                                          | 145        |
| 4.4.3                                                                                                                                              | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                                    | 156        |
| 4.5                                                                                                                                                | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                       | 156        |
| 4.5.1                                                                                                                                              | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                                                                            | 156        |
| 4.5.2                                                                                                                                              | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....                                          | 157        |
| 4.5.3                                                                                                                                              | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 157        |
| 4.5.4                                                                                                                                              | Verwendung von Surrogatendpunkten .....                                                                                                          | 157        |
| 4.6                                                                                                                                                | Referenzliste.....                                                                                                                               | 159        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                                                                      |                                                                                                                                                  | <b>163</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>                                                    |                                                                                                                                                  | <b>167</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |                                                                                                                                                  | <b>170</b> |

|                                                                                                                                         |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b> | <b>173</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                   | <b>203</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>                                                      | <b>220</b> |
| <b>Anhang 4-G : Weitere statistische Analysen.....</b>                                                                                  | <b>235</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                       | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Pirtobrutinib ....                                                                          | 19           |
| Tabelle 4-2: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib relevanten Ergebnisse der Studie BRUIN .....                                   | 21           |
| Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Pirtobrutinib ....                                                                          | 28           |
| Tabelle 4-4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pirtobrutinib in der Studie BRUIN.....            | 38           |
| Tabelle 4-5: Fünf-Punkte-Skala (5PS, Deauville-Score) .....                                                                                                           | 40           |
| Tabelle 4-6: Zensierungsregeln für das Gesamtüberleben in der Studie BRUIN .....                                                                                      | 47           |
| Tabelle 4-7: Zensierungsregeln für die Dauer des Therapieansprechens und das progressionsfreie Überleben in der Studie BRUIN.....                                     | 47           |
| Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                      | 54           |
| Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 55           |
| Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 57           |
| Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                           | 58           |
| Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                              | 59           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                          | 60           |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                     | 61           |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                | 61           |
| Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                    | 62           |
| Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                              | 62           |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                             | 65           |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                 | 66           |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                          | 66           |
| Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....                                                                                                        | 68           |

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für<br><Studie> und <Effektmodifikator> .....                                                                   | 68 |
| Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte<br>Vergleiche .....                                                                                                | 70 |
| Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den<br>indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                           | 70 |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                       | 71 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für<br>indirekte Vergleiche .....                                                                                   | 71 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                                                               | 72 |
| Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende<br>Interventionsstudien .....                                                                             | 74 |
| Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten<br>vergleichenden Studien .....                                                                                 | 74 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                       | 74 |
| Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....                                                                                        | 75 |
| Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere<br>Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                         | 76 |
| Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die<br>Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel .....         | 78 |
| Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in<br>Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel ..... | 80 |
| Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere<br>Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                              | 81 |
| Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                                                                                  | 82 |
| Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                              | 83 |
| Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel .....                                                                        | 85 |
| Tabelle 4-39: Baseline-Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) – PAS und MSAS ..                              | 91 |
| Tabelle 4-40: Baseline-Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS und<br>OMTSAS.....                       | 95 |
| Tabelle 4-41: Behandlungsdauer und Zeit in der Studie – weitere Untersuchungen mit<br>dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS und MSAS.....                                        | 99 |

|                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-42: Behandlungsdauer und Zeit in der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS und OMTSAS..... | 100 |
| Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                             | 101 |
| Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....                                                                                            | 102 |
| Tabelle 4-45: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen.....                                                                                               | 103 |
| Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN .....                      | 103 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS .....                                            | 104 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS .....                 | 105 |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen (Studie BRUIN).....                                                                                | 108 |
| Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN .....                      | 110 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für das beste Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS .....                                 | 110 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für das beste Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS .....      | 111 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Gesamtansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS.....                                      | 112 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Gesamtansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS .....          | 112 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS .....                              | 113 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS .....   | 114 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS .....                                | 118 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS .....     | 120 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens – weitere Untersuchungen (Studie BRUIN) .....                                                                  | 122 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Progressionsfreie Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN .....          | 123 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS .....                               | 123 |

|                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS                                                                 | 125 |
| Tabelle 4-63: Operationalisierung der Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie BRUIN)                                                                                                                                                  | 129 |
| Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN                                                                                            | 131 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – MSAS                                                                      | 131 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – OMTSAS                                                                    | 132 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen mit mindestens 10 Patienten mit Ereignis nach MedDRA SOC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – MSAS              | 133 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen mit mindestens 10 Patienten mit Ereignis nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – MSAS               | 135 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für Patienten mit häufigen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – MSAS | 137 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – MSAS                 | 138 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – MSAS                                   | 140 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse (UESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – MSAS                                              | 142 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse (UESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – OMTSAS                                            | 143 |
| Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>                                                                                                                      | 144 |
| Tabelle 4-75: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen                                                                                                                                                                 | 144 |
| Tabelle 4-76: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib relevanten Ergebnisse der Studie BRUIN                                                                                                            | 147 |
| Tabelle 4-77: Verteilung potenziell relevanter Effektmodifikatoren bzw. prognostischer Faktoren in den Studien BRUIN und SCHOLAR-2                                                                                                        | 152 |
| Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens                                                                                                       | 156 |

|                                                                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-79 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in MEDLINE .....                                                                                                 | 164 |
| Tabelle 4-80 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in Embase .....                                                                                                  | 164 |
| Tabelle 4-81 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....                                                           | 164 |
| Tabelle 4-82 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....                                                                              | 165 |
| Tabelle 4-83 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in Embase .....                                                                              | 166 |
| Tabelle 4-84 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....                                       | 166 |
| Tabelle 4-85 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov .....                                                                                      | 167 |
| Tabelle 4-86 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in EU-CTR .....                                                                                                  | 168 |
| Tabelle 4-87 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ICTRP.....                                                                                                    | 168 |
| Tabelle 4-88 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov.....                                                                   | 169 |
| Tabelle 4-89 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in EU-CTR .....                                                                              | 169 |
| Tabelle 4-90 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ICTRP.....                                                                                                    | 169 |
| Tabelle 4-91 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – Suche nach RCT (inkl. Suche nach weiteren Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....           | 173 |
| Tabelle 4-92 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                  | 188 |
| Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BRUIN (LOXO-BTK-18001).....                                                                                                                                | 204 |
| Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BRUIN (LOXO-BTK-1800).....                                                                                                    | 221 |
| Tabelle 4-95 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2-Analyse-Set.....         | 235 |
| Tabelle 4-96 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für das beste Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2 Analyse Set ..... | 236 |

|                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-97 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für die Gesamtansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2 Analyse Set .....                                        | 237 |
| Tabelle 4-98 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2-Analyse-Set .....                                 | 237 |
| Tabelle 4-99 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2-Analyse-Set .....                               | 239 |
| Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse für Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen mit mindestens 10 Patienten mit Ereignis nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – OMTSAS.....        | 242 |
| Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für Patienten mit häufigen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – OMTSAS ..... | 247 |
| Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – OMTSAS .....                 | 248 |
| Tabelle 4-103 (Anhang): Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – OMTSAS.....   | 249 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                  | 56           |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                | 79           |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS                                                              | 106          |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) – PAS                                                              | 106          |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS (Kohorte 1) .....                                            | 107          |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS (Kohorte 7) .....                                            | 107          |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Patienten mit CR oder PR im PAS .....              | 116          |
| Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) – Patienten mit CR oder PR im PAS .....              | 117          |
| Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – Patienten mit CR oder PR im EAS (Kohorte 1) .....  | 117          |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – Patienten mit CR oder PR im EAS (Kohorte 7) ..... | 118          |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS .....                                          | 127          |
| Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) – PAS .....                                          | 127          |
| Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS (Kohorte 1) .....                              | 128          |
| Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS (Kohorte 7) .....                              | 128          |
| Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – MAIC (Datenschnitt BRUIN: 29.07.2022) .....                                                                                                                               | 153          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 08.02.2023) .....                                                                                                                                                                                         | 215 |
| Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 31.01.2022) .....                                                                                                                                                                                         | 216 |
| Abbildung 4-18 Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 31.01.2022) – PAS..                                                                                                                                                                                        | 217 |
| Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 29.07.2022) .....                                                                                                                                                                                         | 218 |
| Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 29.07.2022) – PAS.                                                                                                                                                                                        | 219 |
| Abbildung 4-21 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2 Analyse Set .....                                         | 236 |
| Abbildung 4-22 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse der Dauer des Therapieansprechens basierend auf dem IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2-Analyse-Set .....      | 238 |
| Abbildung 4-23 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse der Dauer des Therapieansprechens basierend auf dem Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2-Analyse-Set ..... | 239 |
| Abbildung 4-24 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des progressionsfreien Überlebens basierend auf dem IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2 Analyse Set.....       | 241 |
| Abbildung 4-25 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des progressionsfreien Überlebens basierend auf dem Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2 Analyse Set ..... | 241 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                     |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 5PS              | 5-Punkte-Skala                                                       |
| Allo-SZT         | Allogene Stammzelltransplantation                                    |
| AMIce            | Arzneimittel-Informationssystem                                      |
| AM-Nutzen V      | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                              |
| Auto-SZT         | Autologe Stammzelltransplantation                                    |
| BCL-2(i)         | B-Cell Lymphoma 2(-Inhibitor)                                        |
| BCR              | B-Zell-Rezeptor                                                      |
| BfArM            | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte                  |
| BOR              | Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)                      |
| BR               | Bendamustin + Rituximab                                              |
| BTK(i)           | Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor)                                     |
| CAR              | Chimeric Antigen Rezeptor                                            |
| CD               | Cluster of Differentiation                                           |
| CHMP             | Committee for Medicinal Products for Human Use                       |
| CI               | Konfidenzintervall (Confidence Interval)                             |
| CLL              | Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia)      |
| cm               | Zentimeter                                                           |
| CMR              | Vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response) |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                           |
| COVID-19         | Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)                |
| CR               | Vollständiges Ansprechen (Complete Response)                         |
| CSP              | Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)                |
| CSR              | Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)                    |
| CT               | Computertomographie                                                  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                       |
| CYP3A4           | Cytochrom P450 3A4                                                   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie     |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                    |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                 |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DLT              | Dosis-limitierende Toxizität                                                                     |
| DOR              | Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response)                                             |
| EAS              | Efficacy Analysis Set                                                                            |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                                            |
| EDG              | Ösophagogastroduodenoskopie (Esophagogastroduodenoscopy)                                         |
| EKG              | Elektrokardiogramm                                                                               |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)                                     |
| EORTC IL63       | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item Library 63                       |
| EORTC QLQ-C30    | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 |
| EU-CTR           | EU Clinical Trials Register                                                                      |
| FDA              | Food and Drug Administration                                                                     |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                      |
| HR               | Hazard Ratio                                                                                     |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform                                                  |
| IgM              | Immunglobulin M                                                                                  |
| IL               | Item Library                                                                                     |
| INR              | International Normalized Ratio                                                                   |
| IRC              | Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee)                                          |
| ITT              | Intention to Treat                                                                               |
| KI               | Konfidenzintervall                                                                               |
| LDi              | Längster transverser Durchmesser (Longest Transverse Diameter)                                   |
| LVEF             | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion                                                              |
| MAIC             | Matching Adjusted Indirect Comparison                                                            |
| Max              | Maximum                                                                                          |
| MCL              | Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)                                                         |
| mDOR             | Mediane Dauer des Ansprechens (Median Duration of Response)                                      |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                     |
| mFU              | Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up)                                                  |
| MID              | Minimal Important Difference                                                                     |
| Min              | Minimum                                                                                          |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mOS              | Medianes Gesamtüberleben (Median Overall Survival)                                                          |
| MRT              | Magnetresonanztomographie                                                                                   |
| MSAS             | MCL Safety Analysis Set                                                                                     |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison                                                                                  |
| MTD              | Maximal tolerierbare Dosis (Maximum Tolerated Dose)                                                         |
| mTOR             | Mammalian Target of Rapamycin                                                                               |
| N                | Gesamtzahl der Patienten in der Analyse                                                                     |
| n                | Anzahl der Patienten                                                                                        |
| NE               | Nicht schätzbar (Not Estimable)                                                                             |
| NHL              | Non-Hodgkin-Lymphom                                                                                         |
| NMR              | Kein metabolisches Ansprechen (No Metabolic Response)                                                       |
| NRS              | Numeric Rating Scale                                                                                        |
| OMTSAS           | Overall Monotherapy Safety Analysis Set                                                                     |
| ORR              | Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)                                                                  |
| OS               | Gesamtüberleben (Overall Survival)                                                                          |
| PAS              | Primary Analysis Set                                                                                        |
| PD               | Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)                                                               |
| PD/PD-L1         | Programmed Death/Programmed Death-Ligand 1                                                                  |
| PET              | Positronen-Emissions-Tomographie                                                                            |
| PET-CT           | Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie                                                        |
| PFS              | Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)                                                    |
| PGIC             | Patient's Global Impression of Change                                                                       |
| PGIS             | Patient's Global Impression of Severity                                                                     |
| PI3K             | Phosphoinositid-3-Kinase                                                                                    |
| PLCG2            | Phospholipase C Gamma 2                                                                                     |
| PMD              | Progressive metabolische Erkrankung (Progressive Metabolic Disease)                                         |
| PMR              | Partielles metabolisches Ansprechen (Partial Metabolic Remission)                                           |
| PR               | Partielles Ansprechen (Partial Response)                                                                    |
| PRAC             | Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) |
| PRO              | Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)                                                    |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                        |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| PSUR             | Aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report) |
| PT               | Bevorzugter Begriff (Preferred Term)                                    |
| Q1, 3            | 1./3. Quartil                                                           |
| QD               | Einmal täglich (Quaque Die)                                             |
| QTcF             | Herzfrequenzkorrigierten QT-Zeit nach Fridericia                        |
| R-BAC            | Rituximab, Bendamustin, Cytarabin                                       |
| R-Cb             | Rituximab + Chlorambucil                                                |
| R-CHOP           | Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison          |
| R-FCM            | Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron                     |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)        |
| RP2D             | Recommended Phase 2 Dose                                                |
| RR               | Relatives Risiko                                                        |
| r/r              | Rezidiert oder refraktär                                                |
| s-MIPI           | Simplified MCL International Prognostic Index                           |
| SAG              | Gruppe der wissenschaftlichen Berater (Scientific Advisory Group)       |
| SAP              | Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)                   |
| SD               | Stabile Erkrankung (Stable Disease)                                     |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                        |
| SLL              | Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)      |
| SMQ              | Standardised MedDRA Query                                               |
| SOC              | Systemorganklasse (System Organ Class)                                  |
| SRC              | Safety Review Committee                                                 |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology    |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                  |
| TTBR             | Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response)                  |
| TTR              | Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)                              |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design         |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis                                                  |
| UESI             | Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse                       |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                               |
|------------------|----------------------------------------------------------------|
| ULN              | Upper Limit of Normal                                          |
| VerfO            | Verfahrensordnung                                              |
| VR-CAP           | Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison |
| ZNS              | Zentrales Nervensystem                                         |
| ZVT              | Zweckmäßigen Vergleichstherapie                                |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### Fragestellung

Für Pirtobrutinib wurde bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) eine bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorisation) gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlamentes und des Rates beantragt.

Die bedingte Zulassung von Pirtobrutinib durch die Europäische Kommission erfolgte am 30. Oktober 2023 für folgendes Anwendungsgebiet:

*Pirtobrutinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.*

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Anwendungsgebiet desrezidivierten oder refraktären (r/r) MCL nach vorheriger BTKi-Therapie. Im vorliegenden Modul bezieht sich die Bezeichnung MCL auf das genannte Anwendungsgebiet.

Für dieses Anwendungsgebiet legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest (1). Die Therapielandschaft des MCL hat sich seit 2021 verändert und neue Therapieoptionen sind hinzugekommen. Zudem liefern die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Brexucabtagen autoleucel (2) neue wertvolle Erkenntnisse zu den geeigneten Komparatoren für Pirtobrutinib in der Indikation MCL. Daher erfolgte durch Lilly eine Anpassung der ZVT, um diese beiden Umstände mit zu berücksichtigen. Die Begründung dazu findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1.2. Es ergibt sich daher die folgende ZVT:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands, unter Auswahl von:

- Brexucabtagen autoleucel,
- Venetoclax
- Temsirolimus,
- Ibrutinib,
- BR (Bendamustin + Rituximab),
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin),
- R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron),
- R-Cb (Rituximab + Chlorambucil),
- Bortezomib ± Rituximab,
- Lenalidomid ± Rituximab,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und

- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Vergleich zur ZVT im o.g. Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in den folgenden Abschnitten näher spezifiziert. Die Zulassung von Pirtobrutinib im Anwendungsgebiet MCL basiert auf der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-1/2-Studie BRUIN.

### Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE<sup>®</sup>
- EMBASE<sup>®</sup>
- Cochrane Library

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax eine separate, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie entwickelt. Aufgrund der geringen Anzahl zu erwartender Treffer wurde bei der Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf die Verwendung eines Suchblocks für das Anwendungsgebiet und den Studientyp verzichtet.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

#### Studien mit Pirtobrutinib

Nachfolgend werden in Tabelle 4-3 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung von Studien mit Pirtobrutinib aufgeführt. Die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und weiteren Untersuchungen erfolgte über eine gemeinsame Suche. Hierfür wurden zunächst anhand der hier beschriebenen Selektionskriterien sämtliche Studien mit Pirtobrutinib identifiziert. Aus diesem Studien-Pool wurden anschließend in einem separaten Schritt RCT mit Pirtobrutinib selektiert.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Pirtobrutinib

|                   | Einschlusskriterium                                                                                                                                      | Ausschlusskriterium              | Ausschlussgrund      |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| <b>Population</b> | Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden | Abweichende Patientenpopulation. | A1 Andere Population |

|                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Einschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                       | <b>Ausschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                                                                         | <b>Ausschlussgrund</b>       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Intervention</b>                                                                                                                                                                                                                                                          | Pirtobrutinib gemäß Zulassung                                                                                                                                                                    | Abweichende Intervention                                                                                                                                                                                                                           | A2 Andere Intervention       |
| <b>Vergleichs-therapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                   | Keine Einschränkung <sup>a</sup>                                                                                                                                                                 | Nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                   | A3 Andere Vergleichstherapie |
| <b>Endpunkte</b>                                                                                                                                                                                                                                                             | Patientenrelevante Endpunkte zu <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit (Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität) und</li> <li>Sicherheit</li> </ul> berichtet | Keine patientenrelevanten Endpunkte zu Wirksamkeit und Sicherheit berichtet                                                                                                                                                                        | A4 Andere Endpunkte          |
| <b>Studientyp</b>                                                                                                                                                                                                                                                            | Interventionsstudien                                                                                                                                                                             | Beobachtungsstudien, Registerstudien, retrospektive Studien, Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten                                                                                                                                     | A5 Anderer Studientyp        |
| <b>Studiendauer</b>                                                                                                                                                                                                                                                          | Keine Einschränkung                                                                                                                                                                              | Nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                   | A6 Andere Studiendauer       |
| <b>Publikations-<br/>typ</b>                                                                                                                                                                                                                                                 | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)   | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit) | A7 Anderer Publikationstyp   |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)<br>a: Da in der vorliegenden Suche nach Studien zu Pirtobrutinib sowohl nach vergleichenden als auch nach einarmigen Studien gesucht wird, erfolgt keine Einschränkung nach der Vergleichstherapie. |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                    |                              |

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entspricht die Zulassungsstudie BRUIN der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien). Die Studie BRUIN wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Innerhalb der Studie BRUIN wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Tumoransprechen, progressionsfreies Überleben) und Sicherheit erhoben. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Alle berücksichtigten Endpunkte wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert, daher kann trotz des offenen Studiendesigns von einer adäquaten Aussagesicherheit dieser Ergebnisse ausgegangen werden.

Die Ergebnisse der Studie BRUIN stellen die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pirtobrutinib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden, dar.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-2 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen.

In Tabelle 4-2 sind Wirksamkeitsanalysen basierend auf dem Primary Analysis Set (PAS) (d. h. die ersten 90 Patienten mit MCL, die in Phase 1 und Phase 2 mit Pirtobrutinib behandelt wurden), sowie Sicherheitsanalysen basierend auf dem MCL Safety Analysis Set (MSAS) (d. h. alle Patienten mit MCL, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben) dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib relevanten Ergebnisse der Studie BRUIN

| Endpunkt                                                               | Pirtobrutinib           |                         |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                        | Datenschnitt 31.01.2022 | Datenschnitt 29.07.2022 |
| <b>Mortalität</b>                                                      | <b>PAS<br/>N = 90</b>   | <b>PAS<br/>N = 90</b>   |
| <b>Gesamtüberleben</b>                                                 |                         |                         |
| Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>              | NE [14,75; NE]          | 23,49 [15,90; NE]       |
| > 12-Monats-Überlebensrate % [95%-KI] <sup>a,c</sup>                   | 67,6 [55,7; 77,0]       | 69,1 [57,7; 78,0]       |
| > 18-Monats-Überlebensrate % [95%-KI] <sup>a,c</sup>                   | 59,3 [46,1; 70,2]       | 59,0 [47,0; 69,1]       |
| <b>Morbidität</b>                                                      | <b>PAS<br/>N = 90</b>   | <b>PAS<br/>N = 90</b>   |
| <b>Tumoransprechen<sup>d</sup></b>                                     |                         |                         |
| ORR (CR + PR) % [95%-KI] <sup>c</sup>                                  | 57,8 [46,9; 68,1]       | 56,7 [45,8; 67,1]       |
| Dauer des Therapieansprechens                                          |                         |                         |
| Mediane DOR (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>                           | 21,59 [7,46; NE]        | 17,61 [7,29; 27,24]     |
| DOR-Rate                                                               |                         |                         |
| ≥ 12 Monate % [95%-KI] <sup>c</sup>                                    | 57,1 [39,3; 71,5]       | 58,0 [41,0; 71,7]       |
| ≥ 18 Monate % [95%-KI] <sup>c</sup>                                    | 52,4 [33,9; 67,9]       | 44,6 [26,5; 61,2]       |
| Zeit bis zum Ansprechen                                                |                         |                         |
| Mediane TTR (Monate) [Min; Max]                                        | 1,84 [1,0; 7,5]         | 1,84 [1,0; 7,5]         |
| Mediane TTBR (Monate) [Min; Max]                                       | 1,87 [1,0; 16,5]        | 1,87 [1,0; 16,4]        |
| <b>Progressionsfreies Überleben<sup>d</sup></b>                        |                         |                         |
| Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup> | 7,36 [5,32; 12,45]      | 7,36 [5,32; 13,34]      |
| Rate des progressionsfreien Überlebens                                 |                         |                         |
| ≥ 12 Monate % [95%-KI] <sup>a,c</sup>                                  | 40,0 [27,7; 52,0]       | 39,4 [27,5; 51,0]       |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pirtobrutinib                 |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Datenschnitt 31.01.2022       | Datenschnitt 29.07.2022       |
| ≥ 18 Monate % [95%-KI] <sup>a,c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 34,4 [21,9; 47,1]             | 34,6 [22,6; 46,8]             |
| <b>Sicherheit</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>MSAS</b><br><b>N = 164</b> | <b>MSAS</b><br><b>N = 166</b> |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen<sup>f</sup>; n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                               |                               |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse, jeglicher Schweregrad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 146 (89,0)                    | 151 (91,0)                    |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 65 (39,6)                     | 71 (42,8)                     |
| Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 55 (33,5)                     | 62 (37,3)                     |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 15 (9,1)                      | 16 (9,6)                      |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5 (3,0)                       | 5 (3,0)                       |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 11 (6,7)                      | 11 (6,6)                      |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse; n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                               |                               |
| Infektionen (inklusive COVID-19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 59 (36,0)                     | 67 (40,4)                     |
| Infektionen (exklusive COVID-19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 54 (32,9)                     | 59 (35,5)                     |
| Blutungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 45 (27,4)                     | 47 (28,3)                     |
| Prellungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 27 (16,5)                     | 27 (16,3)                     |
| Hämorrhagie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 25 (15,2)                     | 28 (16,9)                     |
| Neutropenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 23 (14,0)                     | 26 (15,7)                     |
| Anämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21 (12,8)                     | 28 (16,9)                     |
| Thrombozytopenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 24 (14,6)                     | 30 (18,1)                     |
| Vorhofflimmern und Vorhofflattern                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6 (3,7)                       | 6 (3,6)                       |
| <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PAS: Primary Analysis Set; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>c: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>d: Es werden die Ergebnisse der Auswertung durch das Unabhängiges Prüfkomitee dargestellt.</p> <p>e: Das 95%-KI wurde unter Verwendung der exakten Binomialverteilung nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>f: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis</p> <p>g: Beinhaltet UE, bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung mit Pirtobrutinib nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte. Alle Verweise auf den Zusammenhang der UE mit Pirtobrutinib beziehen sich auf die Beurteilung durch den Prüfarzt.</p> |                               |                               |

In Tabelle 4-2 sind die zulassungsbegründenden Datenschnitte vom 31.01.2022 und 29.07.2022 dargestellt. Der Zusatznutzen von Pirtobrutinib wird anhand der Ergebnisse des **Datenschnitts**

vom **29.07.2022** abgeleitet, da es sich dabei um den aktuellsten zulassungsbegründenden Datenschnitt handelt.

Zu diesen Ergebnissen konsistente Daten aus einem weiteren, präspezifizierten Datenschnitt vom 08.02.2023 finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3 dieses Dossiers.

### ***Mortalität – Gesamtüberleben***

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und das herausragende Therapieziel bei der Behandlung von onkologischen Erkrankungen wie dem MCL.

Bis zum Datenschnitt vom 29.07.2022 verstarben 37 Patienten (41,1%) und das **mediane Gesamtüberleben** betrug **23,49 Monate** (95%-Konfidenzintervall [KI]: [15,90; NE]).

### ***Morbidität – Tumoransprechen***

Das Tumoransprechen ist ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg und ein anhaltendes Ansprechen bedeutet, dass die Patienten beständig von der Therapie profitieren:

Die **Gesamtansprechrate** betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 **56,7%** [95%-KI: 45,8; 67,1]. Die **mediane Zeit bis zum Ansprechen** betrug **1,84 Monate** [Min; Max: 1,0; 7,5] und die **mediane Zeit bis zum besten Ansprechen** betrug **1,87 Monate** [Min; Max: 1,0; 16,4]. Die **mediane Dauer des Therapieansprechens** lag bei **17,61 Monaten** [95%-KI: 7,29; 27,24].

### ***Morbidität – Progressionsfreies Überleben***

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist für Patienten unmittelbar relevant, denn ein Progress erfordert in der Regel den Beginn einer Folgetherapie, welche nicht nur mit weiteren unerwünschten Ereignissen, sondern auch mit einem Verlust der Lebensqualität einhergeht und die noch verbleibenden Behandlungsoptionen einschränkt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 lag das **mediane progressionsfreie Überleben** bei **7,36 Monaten** [95%-KI: 5,32; 13,34]. Die **12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens** betrug **39,4%** [95%-KI: 27,5; 51,0] und die entsprechende **18-Monats-Rate** betrug **34,6%** [95%-KI: 22,6; 46,8].

### ***Sicherheit***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 trat bei **91,0%** der Patienten mindestens ein **unerwünschtes Ereignis (UE)** auf. **Schwere bzw. schwerwiegende UE** wurden bei **42,8%** bzw. **37,3%** der Patienten beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem **Behandlungsabbruch aufgrund von UE** betrug **9,6%**. Lediglich **3,0%** der Patienten **brachen die Therapie aufgrund von UE im Zusammenhang mit Pirtobrutinib ab**.

Die häufigsten UE nach bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) ( $\geq 10\%$  der Patienten) waren Ermüdung (31,3%), Diarrhö (22,3%) und Anämie (16,9%). Bei den schweren UE handelte es sich primär um Zytopenien.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) waren Infektionen (40,4%), Blutungen (28,3%) und Thrombozytopenie (18,1%).

Die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zum Datenschnitt vom 29.07.2022 sind konsistent zu den Datenschnitten vom 31.01.2022 (siehe Tabelle 4-2) und 08.02.2023 (Abschnitt 4.3.2.3.3).

### Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Um den medizinischen Mehrwert von Pirtobrutinib in den Kontext des derzeitigen Versorgungsstandards zu setzen, wurde ein Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) mit patientenindividuellen Daten aus der Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) und aggregierten Daten aus der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie SCHOLAR-2 durchgeführt. Der adjustierte indirekte Vergleich zeigte einen signifikanten Vorteil von Pirtobrutinib für den Endpunkt **Gesamtüberleben** im Vergleich zu herkömmlichen Therapien wie Chemotherapien oder einer Lenalidomid-haltigen Therapie (Hazard Ratio [HR] = **0,497**; 95%-KI: [0,327; 0,756],  $p = 0,001$ ).

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit Pirtobrutinib ist nun der erste und einzige nicht-kovalente BTKi verfügbar, der auch bei Patienten, die zuvor mit einem BTKi behandelt worden waren, eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zeigt. Mit einem medianen Gesamtüberleben von knapp zwei Jahren ist ein deutlicher therapeutischer Fortschritt im Vergleich zu den herkömmlichen angewendeten Folgetherapien (z. B. Immunchemotherapien) festzustellen, die eine mediane Überlebenszeit von unter einem Jahr aufweisen. Unterstützt wird diese Beobachtung durch die Ergebnisse des MAIC, aus denen sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber herkömmlichen Therapien bezüglich des Gesamtüberlebens ableiten lässt (HR = 0,497; 95%-KI: [0,327; 0,756],  $p = 0,001$ ). Zudem übersteigt die mediane Dauer des Therapieansprechens mit 17,61 Monaten (Datenschnitt: 29.07.2022) bei Weitem das in der Literatur für vergleichbare Therapiesituationen beschriebene mediane Gesamtüberleben, welches bis zu ca. ein Jahr beträgt. Die Patienten profitieren somit anhaltend von der Therapie mit Pirtobrutinib.

Das Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib erweist sich in der Studie BRUIN als insgesamt günstig. Zum Datenschnitt vom 29.07.2022 brachen lediglich 9,6% der Patienten die Behandlung mit Pirtobrutinib aufgrund von UE ab und bei nur 3,0% der Patienten kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE im Zusammenhang mit Pirtobrutinib. Die unter Pirtobrutinib auftretenden UE sind somit in der überwiegenden Mehrheit der Fälle im klinischen Alltag gut handhabbar. Diese deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben und Tumoransprechen sowie das sehr günstige Sicherheitsprofil haben bereits vor der Zulassung von Pirtobrutinib zu einer Therapieempfehlung in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) geführt, was den medizinischen Zusatznutzen einer Pirtobrutinib-Behandlung hervorhebt.

Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (z. B. Ibrutinib) und nicht-kovalenten BTKi (Pirtobrutinib) nach Progress oder Therapieabbruch aufgrund von inakzeptabler Toxizität ermöglicht wird. Denn ein Progress unter oder nach einer BTKi-basierten Behandlung bedeutete bisher in der Regel das Ende für eine gezielte Therapie über die BTK-Hemmung. Die Einführung des nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib legt den Grundstein für einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des MCL, da der für die MCL-Pathogenese hochrelevante B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor, BCR)-Signalweg nun weiterhin zugänglich bleibt, eine BTK-Hemmung weiterhin möglich ist und die Wirkstoffklasse nicht gewechselt werden muss. Pirtobrutinib zeigt nach vorheriger Therapie mit kovalenten BTKi eine bedeutsame, andauernde anti-Tumoraktivität in Form eines schnellen und anhaltenden Tumorsprechens bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil. In einer Patientenpopulation mit ohnehin stark limitierten, unzureichenden Therapieoptionen und ohne Standardtherapie sowie einer ausgesprochen schlechten Prognose stellt Pirtobrutinib somit eine vielversprechende Weiterentwicklung in der Therapielandschaft dar.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz bestehend aus konsistenten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten aus drei Datenschnitten (31.01.2022, 29.07.2022 und 08.02.2023) sowie einem MAIC liegt für Pirtobrutinib daher ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von mindestens beträchtlichem Ausmaß** vor.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für Pirtobrutinib wurde bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) eine bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorisation) gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlamentes und des Rates beantragt.

Die bedingte Zulassung von Pirtobrutinib durch die Europäische Kommission erfolgte am 30. Oktober 2023 für folgendes Anwendungsgebiet:

*Pirtobrutinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.*

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Anwendungsgebiet MCL.

Für dieses Anwendungsgebiet legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest (1). Die Therapielandschaft des MCL hat sich seit 2021 verändert und neue Therapieoptionen sind hinzugekommen. Zudem liefern die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Brexucabtagen autoleucel (2) neue Erkenntnisse zu den geeigneten Komparatoren für Pirtobrutinib in der Indikation MCL. Daher erfolgte durch Lilly eine Anpassung der ZVT, um diese beiden Umstände mit zu berücksichtigen. Eine ausführliche Begründung findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1.2. Es ergibt sich daher die folgende ZVT:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands, unter Auswahl von:

- Brexucabtagen autoleucel,
- Venetoclax
- Temsirolimus,
- Ibrutinib,
- BR (Bendamustin + Rituximab),
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin),
- R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron),
- R-Cb (Rituximab + Chlorambucil),
- Bortezomib ± Rituximab,
- Lenalidomid ± Rituximab,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Vergleich zur ZVT im o. g. Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in den folgenden Abschnitten näher spezifiziert. Die Zulassung von Pirtobrutinib im Anwendungsgebiet MCL basiert auf der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-1/2-Studie BRUIN.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen klinischen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

#### Studien mit Pirtobrutinib

Nachfolgend werden in Tabelle 4-3 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung von Studien mit Pirtobrutinib aufgeführt. Die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) (Abschnitt 4.3.1.1) und weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3.1) erfolgte über eine gemeinsame Suche. Hierfür wurden zunächst anhand der hier beschriebenen Selektionskriterien sämtliche Studien mit Pirtobrutinib identifiziert. Aus diesem Studien-Pool wurden anschließend in einem separaten Schritt RCT mit Pirtobrutinib selektiert.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Pirtobrutinib

|                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Einschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                       | <b>Ausschlusskriterium</b>                                                                                                                                                                                                                         | <b>Ausschlussgrund</b>       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Population</b>                                                                                                                                                                                                                                                            | Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden                                         | Abweichende Patientenpopulation.                                                                                                                                                                                                                   | A1 Andere Population         |
| <b>Intervention</b>                                                                                                                                                                                                                                                          | Pirtobrutinib gemäß Zulassung                                                                                                                                                                    | Abweichende Intervention                                                                                                                                                                                                                           | A2 Andere Intervention       |
| <b>Vergleichstherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                    | Keine Einschränkung <sup>a</sup>                                                                                                                                                                 | Nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                   | A3 Andere Vergleichstherapie |
| <b>Endpunkte</b>                                                                                                                                                                                                                                                             | Patientenrelevante Endpunkte zu <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit (Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität) und</li> <li>Sicherheit</li> </ul> berichtet | Keine patientenrelevanten Endpunkte zu Wirksamkeit und Sicherheit berichtet                                                                                                                                                                        | A4 Andere Endpunkte          |
| <b>Studientyp</b>                                                                                                                                                                                                                                                            | Interventionsstudien                                                                                                                                                                             | Beobachtungsstudien, Registerstudien, retrospektive Studien, Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten                                                                                                                                     | A5 Anderer Studientyp        |
| <b>Studiendauer</b>                                                                                                                                                                                                                                                          | Keine Einschränkung                                                                                                                                                                              | Nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                   | A6 Andere Studiendauer       |
| <b>Publikationstyp</b>                                                                                                                                                                                                                                                       | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)   | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit) | A7 Anderer Publikationstyp   |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)<br>a: Da in der vorliegenden Suche nach Studien zu Pirtobrutinib sowohl nach vergleichenden als auch nach einarmigen Studien gesucht wird, erfolgt keine Einschränkung nach der Vergleichstherapie. |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                    |                              |

### ***Patientenpopulation***

Für die frühe Nutzenbewertung wurden gemäß des Zulassungstextes von Pirtobrutinib nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) MCL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, beinhaltet (3).

***Intervention***

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Pirtobrutinib im Einklang mit den Angaben der Fachinformation, also mit einer empfohlenen Dosis von 200 mg einmal täglich, verabreicht wurde (3).

***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Da in der vorliegenden Suche nach Studien zu Pirtobrutinib nach vergleichenden und einarmigen Studien gesucht wurde, erfolgte keine Einschränkung bzgl. der Vergleichstherapie.

***Endpunkte***

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung der Zahl der unerwünschten Ereignisse (4).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden ausschließlich Studien mit Endpunkten herangezogen, deren Patientenrelevanz der G-BA in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren oder im Beratungsgespräch bestätigt hatte, sowie Endpunkte, die noch nicht vom G-BA bewertet wurden, aber nach Einschätzung von Lilly die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden nur solche Studien berücksichtigt, die patientenrelevante Ergebnisse zur Wirksamkeit (Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie zur Sicherheit berichten. Patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

***Studiendesign***

Für die frühe Nutzenbewertung wurden Interventionsstudien herangezogen. Beobachtungsstudien, Registerstudien, retrospektive Studien, Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten auf Grundlage bereits publizierter Studienergebnisse wurden ausgeschlossen. Für die Identifizierung von Studien mit Pirtobrutinib wurden anhand der beschriebenen Selektionskriterien sämtliche Studien mit Pirtobrutinib identifiziert. Aus diesem Studien-Pool wurden anschließend in einem separaten Schritt RCT mit Pirtobrutinib selektiert.

***Studiendauer***

Bezüglich der Studiendauer wurden keine Einschränkung vorgenommen.

***Publikationstyp***

Publikationen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik oder der Ergebnisse liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

**4.2.3 Informationsbeschaffung**

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen

werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle*

*Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Library

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax eine separate, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie entwickelt. Aufgrund der geringen Anzahl zu erwartender Treffer wurde bei der Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf die Verwendung eines Suchblocks für das Anwendungsgebiet und den Studientyp verzichtet.

Die genannten Datenbanken wurden über die Suchoberfläche OvidSP (<https://ovidsp.ovid.com/>) abgefragt.

Die verwendeten Suchstrategien inklusive der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A detailliert aufgelistet. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

### **Suche in Studienregistern**

Die systematische Suche nach relevanten Studien (abgeschlossen, abgebrochen und laufenden) umfasste die Studienregister [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und EU Clinical Trials Register (EU-CTR).

Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

### **Suche in Studienergebnisdatenbanken**

Auf den Suchportalen Clinical Data der EMA und Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde eine Suche nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel, die bereits anderweitig identifiziert wurden, durchgeführt.

Die zugehörige Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben nicht dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in Studienergebnisdatenbanken sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Studien durchgeführt, die zuvor über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren. Zusätzlich wurde nach den Wirkstoffnamen gesucht.

Die zugehörige Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben nicht dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 beschrieben.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß des Standardvorgehens bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-3). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss wurden die Selektionskriterien bei den verbleibenden Treffern anhand der Volltexte erneut geprüft. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C bzw. Anhang 4-D dokumentiert. Von den verbliebenen Treffern wurde die Anzahl der RCT dokumentiert.

Die Selektion erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da es sich bei der für die Nutzenbewertung als relevant identifizierte Studie BRUIN um eine nicht kontrollierte Studie handelt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1), ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene nicht angezeigt. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotential der Studie systematisch untersucht. Hierzu wurden die Angaben aus dem klinischen Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP), dem statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) und dem klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) miteinander verglichen.

Die in Anhang 4-E dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Die Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgte gemäß den oben beschriebenen Aspekten sowie den Vorgaben in Anhang 4-F.

Gemäß VerFO wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen

werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die in Abschnitt 4.3.2.3.1 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierte Studie für die Beantwortung der Fragestellung werden Detailinformationen zu Design und Methodik aus den jeweiligen SAP, CSP und CSR extrahiert und beschrieben.

Eine tabellarische Zusammenfassung der Methodik und des Designs der relevanten Studien befindet sich in Anhang 4-E.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib wurde die Studie BRUIN identifiziert. Da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt, erfolgte die Beschreibung des Designs und der Methodik nach den Anforderungen des TREND-Statements (Anhang 4-E).

##### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

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

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib wurde in der zulassungsrelevanten Studie BRUIN bei Patienten mit MCL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, untersucht. Folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika wurden in der Studie BRUIN erhoben, die Darstellung erfolgt anhand der Intention to Treat (ITT)-Population:

##### ***Demografische Daten zu Baseline***

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- Geografische Region

##### ***Krankheitsspezifische Daten zu Baseline***

- Zeit von der Erstdiagnose in Monaten bis zur ersten Pirtobrutinib-Dosis
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status
- Krankheitsstadium nach Ann Arbor
- Simplified MCL International Prognostic Index (s-MIPI)
- Tumorlast (cm)
- Extranodale Erkrankung
- Knochenmarksbeteiligung
- Beteiligung des Magen-Darm-Trakts
- Histologie des MCL (klassisch/leukämisch, blastoid, pleomorph)
- Art der vorherigen systemischen Therapien

- Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien
- Anzahl der vorherigen BTKi-Therapien
- Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi
- Grund für den Abbruch der zu einem beliebigen Zeitpunkt vorangegangenen Therapie mit einem BTKi
- Vorherige Stammzelltransplantation

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und Sicherheit herangezogen:

Tabelle 4-4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pirtobrutinib in der Studie BRUIN

| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | BRUIN |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Mortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Gesamtüberleben (OS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | •     |
| <b>Morbidität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tumoransprechen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Progressionsfreies Überleben (PFS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | •     |
| <b>Sicherheit</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Gesamtrate der UE, zusätzlich differenziert nach SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Gesamtrate der SUE, zusätzlich differenziert nach PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad 3 und 4 sowie UE mit Todesfolge, CTCAE-Grad 5), zusätzlich differenziert nach PT                                                                                                                                                                                                                                              | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | UESI: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen (inklusive COVID-19)</li> <li>• Infektionen (exklusive COVID-19)</li> <li>• Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prellungen</li> <li>○ Hämorrhagie</li> </ul> </li> <li>• Neutropenie</li> <li>• Anämie</li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Vorhofflimmern und Vorhofflattern</li> </ul> | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zusätzlich differenziert nach PT                                                                                                                                                                                                                                                                                             | •     |
| <p>•: Endpunkt wurde in der Studie erhoben.<br/> COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |

Aus administrativen und technischen Gründen, erschwert durch die Pandemie-Bedingungen, erlaubt die vorliegende Datenqualität keine hinreichend zulässigen Interpretationen der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Behandlung.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)***

#### *Operationalisierung*

Das Gesamtüberleben wird in der Studie BRUIN ausgewertet als die Zeit von der ersten Einnahme von Pirtobrutinib bis zum Tod jeglicher Ursache. Das Gesamtüberleben wird zu allen Studienvisiten bis zum Ende der Behandlung und anschließend alle drei Monate ( $\pm 1$  Monat) für weitere zwei Jahre in der Langzeitnachsbeobachtung erhoben.

Für die Analyse des Gesamtüberlebens wird die Auswertung auf Grundlage des Primary Analysis Set (PAS) sowie Efficacy Analysis Set (EAS) dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

#### *Validität*

Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist aufgrund der eindeutigen, objektiven Definition und Messbarkeit gegeben.

#### *Patientenrelevanz*

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA und § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels

„[...] der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (4).

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung von onkologischen Erkrankungen wie dem MCL (5). Das durch den Endpunkt dokumentierte Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen der G-BA-Beratung ebenfalls als patientenrelevant eingestuft (1).

## **Morbidität**

### ***Tumorsprechen***

#### *Operationalisierung*

Das Vorliegen eines Ansprechens wird in der Studie BRUIN einerseits durch den Prüfarzt und andererseits durch ein unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) anhand der Lugano-Kriterien (6) bestimmt und erfolgte mittels der radiologischen Verfahren

Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) und Computertomographie (CT). Patienten, die aufgrund einer Allergie gegen Kontrastmittel oder einer Niereninsuffizienz nicht mittels Computertomographie (CT) untersucht werden konnten, wurden stattdessen mittels einer Magnetresonanztomographie (MRT) mit Gadolinium untersucht. Für die Einschätzung des Zusatznutzens werden primär die Ergebnisse zum Tumoransprechen nach IRC-Bewertung herangezogen, da das IRC gegenüber dem Patienten verblindet war und das Ergebnis somit valider ist. Die Ergebnisse zum Tumoransprechen nach Bewertung des Prüfarztes werden ergänzend dargestellt.

#### *PET-CT-basiertes Ansprechen*

Das Ansprechen im PET-CT wird auf der Grundlage der Fünf-Punkte-Skala (5PS, Deauville-Score; vgl. Tabelle 4-5), dem Auftreten neuer Läsionen und der Bewertungen des Knochenmarks beurteilt. Entsprechend den definierten Kriterien unterscheidet man zwischen den folgenden Arten des Ansprechens (6):

- vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response, CMR),
- partielles metabolisches Ansprechen (Partial Metabolic Response, PMR),
- kein metabolisches Ansprechen (No Metabolic Response, NMR),
- progressive metabolische Erkrankung (Progressive Metabolic Disease, PMD).

#### *CT-basiertes Ansprechen*

Das Ansprechen im CT wird auf Grundlage von anatomischen Messungen, von Non-Index- und Neuläsionen, der Organvergrößerung sowie der Bewertungen des Knochenmarks beurteilt. Entsprechend den definierten Kriterien unterscheidet man zwischen den folgenden Arten des Ansprechens (6):

- vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR),
- partielles Ansprechen (Partial Response, PR),
- stabile Erkrankung (Stable Disease, SD),
- progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD).

Die standardisierte Interpretation der PET-CT-Ergebnisse erfolgt über die 5PS (Deauville-Score, Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Fünf-Punkte-Skala (5PS, Deauville-Score)

| Score                                                                                                | Ergebnisse des PET-CT-Scans                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                    | Nicht mehr als Basalaufnahme                             |
| 2                                                                                                    | Aufnahme $\leq$ Mediastinum                              |
| 3                                                                                                    | Aufnahme $>$ Mediastinums, aber $\leq$ Leber             |
| 4                                                                                                    | Moderate Aufnahme $>$ Leber                              |
| 5                                                                                                    | Aufnahme deutlich höher als Leber und/oder neue Läsionen |
| 5PS : Fünf-Punkte-Skala; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie<br>Quelle: (7) |                                                          |

Radiologische Untersuchungen zur Bestimmung des Tumoransprechens finden zwischen den Therapiezyklen 2 und 12 alle 8 Wochen ( $\pm 7$  Tage) statt, beginnend mit Tag 1 des 3. Zyklus. Anschließend finden die Untersuchungen für ein Jahr alle 12 Wochen ( $\pm 2$  Wochen) statt, beginnend mit Tag 1 des 13. Zyklus. Nach diesem Jahr wird das Tumoransprechen alle 6 Zyklen ( $\pm 4$  Wochen) sowie am Studienende ( $\pm 7$  Tage) erhoben. In der zweijährigen Langzeitbeobachtung nach der letzten Einnahme von Pirtobrutinib erfolgt die Erhebung des Ansprechens alle 3 Monate ( $\pm 1$  Monat).

Die Auswertung des Tumoransprechens umfasst das beste Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR), die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR), die Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response, DOR), die Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR) sowie die Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response, TTBR):

- **Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR)**

Das beste Gesamtansprechen ist definiert als das beste Ansprechen jedes einzelnen Patienten zwischen dem Therapiebeginn und dem dokumentierten Progress oder einer neuen Antilymphom-Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt. Die möglichen Kategorien des Ansprechens sind nach den Lugano-Kriterien das vollständige Ansprechen, das partielle Ansprechen, die stabile Erkrankung und die progrediente Erkrankung. Zusätzlich konnten Patienten im Sinne des Ansprechens auch als nicht bewertbar gezählt werden.

- **Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR)**

Die Gesamtansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen ein vollständiges oder partielles Ansprechen erreicht haben.

- **Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response, DOR)**

Die Dauer des Therapieansprechens wird für Patienten ausgewertet, die als bestes Gesamtansprechen ein vollständiges oder partielles Ansprechen erreicht haben. Die Dauer des Therapieansprechens ist definiert als die Zeit vom ersten Tumoransprechen bis zum Krankheitsprogress oder dem Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

- **Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR)**

Die Zeit bis zum Ansprechen wird für Patienten erhoben, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen erreicht haben. Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit zwischen dem Therapiebeginn mit Pirtobrutinib und dem ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen, je nachdem, was zuerst eintritt. Für diese Patienten wird auch die **Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response, TTBR)** ausgewertet, definiert als Zeit von Therapiebeginn bis zu dem Zeitpunkt, zu dem das beste Gesamtansprechen zuerst erreicht wurde.

Für die Analyse des Tumoransprechens wird die Auswertung auf Grundlage des PAS sowie EAS dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

### *Validität*

Das Tumoransprechen wird anhand standardisierter und international anerkannter Kriterien (6) ermittelt. Die Objektivität der Beurteilung wird außerdem durch den Einsatz eines IRC sichergestellt. Somit wird die Validität der Erhebung des Endpunkts Tumoransprechen als valide erachtet.

### *Patientenrelevanz*

Das Tumoransprechen ist ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die Gesamtansprechrate als Endpunkt erlaubt auch in nicht kontrollierten klinischen Studien eine Bewertung der Antitumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Auch die Leitlinie des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sieht im Tumoransprechen ein verlässliches Maß für die Antitumoraktivität eines Wirkstoffs, da bei den meisten Tumorerkrankungen eine spontane Rückbildung, die die Kriterien für ein zumindest partielles Ansprechen erfüllt, in der Regel nicht auftritt (5). Jegliches Tumoransprechen lässt sich somit direkt auf die Wirkung des Prüfpräparats zurückführen (5).

In der klinischen Praxis ist das Ausmaß des Tumoransprechens zudem ein maßgeblicher Faktor für die Therapieentscheidung des Arztes. Nach den Empfehlungen der Leitlinien zur Behandlung des MCL wird ein unzureichendes Tumoransprechen als Indikator für eine erneute Therapie angesehen; die Folgetherapie wird dann unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Ansprechens auf die Vortherapie ausgewählt (8-10). Aus diesem Grund ist das Tumoransprechen von unmittelbarer klinischer Relevanz.

### ***Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)***

#### *Operationalisierung*

Das progressionsfreie Überleben ist in der Studie BRUIN definiert als die Zeit von der ersten Einnahme von Pirtobrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Das Vorliegen einer Krankheitsprogression wird in der Studie BRUIN einerseits durch den Prüfarzt und andererseits durch das IRC anhand der Lugano-Kriterien bestimmt und erfolgte mittels der radiologischen Verfahren PET-CT und CT. Die Erhebung erfolgt wie für den Endpunkt Tumoransprechen beschrieben.

Für die Analyse des progressionsfreien Überlebens wird die Auswertung auf Grundlage des PAS sowie EAS dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

### *Validität*

Die Beurteilung des Krankheitsprogresses erfolgte anhand standardisierter und international anerkannter Kriterien (6). Die Objektivität der Beurteilung wurde außerdem durch den Einsatz eines IRC sichergestellt. Die Erhebung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben ist somit valide.

### *Patientenrelevanz*

Im Rahmen der allgemeinen Anticancer Guideline Revision durch die Gruppe der wissenschaftlichen Berater (Scientific Advisory Group, SAG) des CHMP wurde die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens generell als Nutzen für die Patienten angesehen. Insbesondere bedeutet die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ein Hinauszögern des Beginns einer Folgetherapie, die z. B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren unerwünschten Ereignissen verbunden sein kann. Daher ist aus Sicht der SAG die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben ein *per se* klinisch relevanter Endpunkt (11). Ähnlich bewertet auch die Food and Drug Administration (FDA) den Stellenwert des progressionsfreien Überlebens (12). Zusätzlich ist zu beachten, dass mit jedem Krankheitsprogress und der damit einhergehenden Notwendigkeit einer Folgetherapie die noch verbleibenden Behandlungsoptionen eingeschränkt werden.

Für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten mit einem Krankheitsprogress eine schlechtere Lebensqualität aufwiesen als Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen. Das progressionsfreie Überleben wirkt sich somit positiv auf die Lebensqualität der Patienten mit NHL aus (13).

Ein Progress erfordert zudem eine weitere Therapie, die für die Patienten nicht nur mit weiteren unerwünschten Ereignissen, sondern auch mit einem erheblichen Verlust der Lebensqualität einhergeht. Immunchemotherapien können unerwünschte Ereignisse (UE) wie Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Ototoxizität, Neuropathien, Thrombozytopenien, Neutropenien oder Kardiomyopathien hervorrufen und zu Langzeitfolgen wie sekundären Malignitäten führen (10, 14-19).

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben umfasst sowohl Progressionsereignisse als auch den Tod. Der Tod als Ereignis ist für Patienten von unmittelbarer Relevanz und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird, wie zuvor beschrieben, von Fachexperten als klinisch relevant angesehen.

## **Sicherheit**

### ***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

#### *Operationalisierung*

Zur Bewertung der Sicherheit werden alle UE erhoben, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Prüfpräparats auftreten, d. h. die ab Beginn der Behandlung mit Pirtobrutinib bis 30 Tage nach der letzten Dosis ( $\pm 7$  Tage) erstmalig auftreten oder sich verschlechtern.

Ein UE ist hierbei definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis bei einem Patienten, der ein Prüfpräparat verabreicht bekommen hat. Dabei muss dieses Ereignis nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliche(s) ungünstige(s) und unbeabsichtigte(s) Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung

eines medizinischen Prüfpräparats sein, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum medizinischen Prüfpräparat besteht.

Alle UE, die vor der ersten Dosis des Prüfpräparats auftreten, werden der Erkrankungs Historie hinzugezählt und damit bei der Auswertung nicht berücksichtigt, es sei denn, das UE tritt im Behandlungszeitraum erneut auf oder verschlechtert sich in diesem Zeitraum.

Die Progression des Primärtumors wird in der Studie BRUIN nicht als UE erfasst (einschließlich UE, in deren Folge der Patient verstarb), es sei denn, es wird von einem möglichen Zusammenhang zwischen Studienbehandlung und Krankheitsprogress ausgegangen. Aufgrund der Tatsache, dass Lymphozytose ein gut dokumentiertes UE zugelassener BTKi ist und nicht mit dem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert ist, wird eine fortschreitende Lymphozytose ohne andere Anzeichen eines Krankheitsprogresses (z. B. Splenomegalie, vergrößerte Lymphknoten, krankheitsbedingte konstitutionelle Symptome) in der Studie BRUIN nicht als Krankheitsprogress gewertet.

Sämtliche UE werden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 24.0) klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der UE wird vom Prüfarzt gemäß den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) in der Version 5.0 (sofern für das jeweilige Ereignis zutreffend) bestimmt.

Ein schwerwiegendes UE (SUE) wird definiert als jegliches UE, das eine der folgenden Konsequenzen nach sich zieht:

- Tod,
- eine lebensbedrohliche Situation (d. h. unmittelbares Risiko zu versterben),
- eine Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts,
- eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität,
- eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führt, aber nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals als schwerwiegend einzuschätzen ist.

Im Einzelnen wird die Sicherheit in der Studie BRUIN anhand folgender Kategorien der UE im vorliegenden Dossier dargestellt:

- **Unerwünschte Ereignisse (UE)**  
Es wird die Gesamtrate jeglicher UE dargestellt sowie differenziert auf Ebene der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und des bevorzugten Begriffs (Preferred Term, PT) (MedDRA Version 24.0) für Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten bzw. mindestens 10 Patienten auftraten.

- **Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4 sowie UE mit Todesfolge, CTCAE-Grad 5)**  
Es wird die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad 3 und 4 sowie UE mit Todesfolge, CTCAE-Grad 5) dargestellt sowie differenziert auf Ebene der PT (MedDRA Version 24.0) für Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten auftraten.
- **Schwerwiegende UE (SUE)**  
Es wird die Gesamtrate jeglicher SUE dargestellt sowie differenziert auf Ebene der PT (MedDRA Version 24.0) für Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten auftraten.
- **Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI)**  
Es wurden folgende UESI analysiert:
  - Infektionen (inklusive Coronavirus-Krankheit-2019 [Coronavirus Disease 2019, COVID-19])
  - Infektionen (exklusive COVID-19)
  - Blutungen
    - Prellungen
    - Hämorrhagie
  - Neutropenie
  - Anämie
  - Thrombozytopenie
  - Vorhofflimmern und Vorhofflattern

Die Auswahl der UESI basiert auf den bekannten UE von kovalenten BTKi, auf präklinischen Erkenntnissen zur Toxizität von Pirtobrutinib sowie den während des Studienverlaufs der Studie BRUIN identifizierten potenziellen Sicherheitsrisiken.
- **Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses**  
Mittels dieser Auswertung werden alle Abbrüche der Behandlung mit dem Prüfpräparat aufgrund eines UE erfasst, die vor Beendigung der Studie auftraten.

Für die Analyse der UE wird die Auswertung auf Grundlage des MCL Safety Analysis Set (MSAS) sowie Overall Monotherapy Safety Analysis Set (OMTSAS) dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

#### *Validität*

Die Erfassung von UE erfolgte entsprechend international anerkannter Standards differenziert nach Schweregrad gemäß CTCAE (Version 5.0), sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung. Der Endpunkt ist somit als valide anzusehen.

#### *Patientenrelevanz*

Das Auftreten von UE im Sinne von subjektiv wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schäden kann weitreichende Folgen, wie die Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, nach sich ziehen (20). Des Weiteren können UE die Therapieadhärenz nachteilig beeinflussen und zu Behandlungsabbrüchen führen, was mit einem Wirksamkeitsverlust der Behandlung einhergeht. Die Häufigkeit und das Ausmaß von UE unter einer Behandlung sind daher von unmittelbarer Relevanz für die Patienten.

Gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der G-BA-VerfO ist eine Verringerung von UE als patientenrelevanter therapeutischer Effekt einzuordnen und wurde im Rahmen der G-BA-Beratung ebenfalls als patientenrelevant eingestuft (1, 4).

#### 4.2.5.2.3 Angewandte statistische Analysen

##### *Auswertungspopulationen*

*Auswertungspopulation für Wirksamkeitsendpunkte:*

- **Primary Analysis Set (PAS):** Die ersten 90 eingeschlossenen Patienten mit MCL, die mit Pirtobrutinib behandelt wurden. Insbesondere bei frühen Datenschnitten ermöglicht dies eine hinreichend lange Beobachtungsdauer der Patienten im PAS.
- **Efficacy Analysis Set (EAS):** Alle Patienten mit MCL, die eine Vorbehandlung mit BTKi erhalten hatten. Das EAS wird getrennt nach den Studienkohorten (Kohorte 1 sowie Kohorte 7, vgl. 4.3.2.3.2.1) berichtet.

*Auswertungspopulation für Sicherheitsendpunkte:*

- **MCL Safety Analysis Set (MSAS):** Alle Patienten mit MCL, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben.
- **Overall Monotherapy Safety Analysis Set (OMTSAS):** Alle Patienten unabhängig von der Tumorentität, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben.

##### *Analyse binärer und kategorieller Endpunkte*

Für binäre Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, ausgewertet. Fehlende Daten werden nicht ersetzt und fließen dadurch nicht als Ereignis in die Berechnung des Anteils der Patienten ein. Zudem wird das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (KI) unter Verwendung der exakten Binomialverteilung nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

##### *Ereigniszeitanalysen*

Für die Analysen der Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Angegeben werden das mittlere Überleben bzw. die mittlere Ereigniszeit und verschiedene Quantile einschließlich dazugehörigem 95%-KI, die mit der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet werden. Die ereignisfreie Rate wird mit der Greenwood-Formel bestimmt. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wird auch die Anzahl der zensierten Patienten berichtet.

**Zensierungsregeln**

Tabelle 4-6: Zensierungsregeln für das Gesamtüberleben in der Studie BRUIN

| Ereignis                                                                                  | Zensierung                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Lebend vor dem Datenschnitt                                                               | Zensierung zum Datum, an dem der Patient letztmalig als lebend dokumentiert wurde |
| Tod nach dem Datenschnitt oder lebend am Tag des Datenschnitts oder nach dem Datenschnitt | Zensierung zum Datum des Datenschnitts                                            |
| Einwilligungserklärung vor dem Datenschnitt zurückgezogen                                 | Zensierung zum Datum des Studienabbruchs                                          |
| Lost-to-Follow-up vor dem Datenschnitt                                                    | Zensierung zum Datum, an dem der Patient letztmalig als lebend dokumentiert wurde |

Tabelle 4-7: Zensierungsregeln für die Dauer des Therapieansprechens und das progressionsfreie Überleben in der Studie BRUIN

| Ereignis                                                                                                                                                                                                                    | Zensierung                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dokumentierte Progression oder Tod nach einer nachfolgenden Anti-Tumorthérapie und die nachfolgende Anti-Tumorthérapie wurde vor dem Datenschnitt begonnen                                                                  | Zensierung zum Datum der letzten angemessenen Krankheitsbeurteilung vor der nachfolgenden Anti-Tumorthérapie               |
| Dokumentierte Progression oder Tod nach einer nachfolgenden Anti-Tumorthérapie und die nachfolgende Anti-Tumorthérapie wurde nach dem Datenschnitt begonnen                                                                 | Zensierung zum Datum der letzten angemessenen Krankheitsbeurteilung vor oder an dem Datenschnitt                           |
| Keine dokumentierte Progression und nicht verstorben bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts und Beginn einer nachfolgenden Anti-Tumorthérapie vor dem Datenschnitt                                                             | Zensierung zum Datum der letzten angemessenen Krankheitsbeurteilung vor der nachfolgenden Anti-Tumorthérapie               |
| Keine dokumentierte Progression und nicht verstorben bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts und entweder keine nachfolgende Anti-Tumorthérapie begonnen oder Beginn der nachfolgenden Anti-Tumorthérapie nach dem Datenschnitt | Zensierung zum Datum der letzten angemessenen Krankheitsbeurteilung vor oder an dem Datenschnitt                           |
| Dokumentierte Progression oder Tod unmittelbar nach mindestens zwei aufeinanderfolgend versäumten Studienvisiten                                                                                                            | Zensierung zum Datum der letzten angemessenen Krankheitsbeurteilung vor der ersten der beiden aufeinanderfolgenden Visiten |
| Einwilligungserklärung vor der dokumentierten Progression oder dem Tod zurückgezogen                                                                                                                                        | Zensierung zum Datum der letzten angemessenen Krankheitsbeurteilung                                                        |
| Lost-to-Follow-up vor der dokumentierten Progression oder dem Tod                                                                                                                                                           | Zensierung zum Datum der letzten angemessenen Krankheitsbeurteilung                                                        |

**Verwendete Analysesoftware**

Für sämtliche statistischen Analysen wurde SAS Version 9.4 oder später verwendet.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7, 5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die einarmige Studie BRUIN. Damit entfällt die Notwendigkeit zur Durchführung von Metaanalysen.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse basierend auf dem Phase-2-Analyse-Set durchgeführt. Das Phase-2-Analyse-Set umfasst 56 Patienten des PAS, die während der Phase 2 der Studie BRUIN rekrutiert wurden und daher alle die empfohlene Dosis Pirtobrutinib von 200 mg einmal täglich (Quaque Die, QD) von Beginn an erhielten. Die Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um eine potenzielle Heterogenität, bezogen auf die Anfangsdosis, durch die gemeinsame Auswertung der Patienten der Phase 1 und Phase 2 zu bewerten. Diese Sensitivitätsanalyse, basierend auf dem Datenschnitt vom 31.01.2022, wird ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter

Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die einarmige Studie BRUIN. Interaktionstests und damit die Bewertung einer potenziellen Effektmodifikation durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht kontrollierter Studien nicht möglich und nicht sinnvoll. Daher wurde auf Subgruppenanalysen verzichtet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDs\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf).

adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

---

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung beruht auf der einarmigen Studie BRUIN. Aufgrund des fehlenden Vergleichs kann kein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator durchgeführt werden.

Um dennoch den medizinischen Mehrwert von Pirtobrutinib in den Kontext des derzeitigen Versorgungsstandards zu setzen, wurde zusätzlich ein Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) mit patientenindividuellen Daten aus der Studie BRUIN und aggregierten Daten aus der Studie SCHOLAR-2 durchgeführt und in Abschnitt 4.4.2 dargestellt (Eli Lilly and Company, Data on File).

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt                                                            | Therapiearme                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRUIN-MCL-321 (LOXO-BTK-20019, NCT04662255)                           | nein                       | ja                | laufend                                        | Studiendauer: ereignisgesteuert; bis zu ca. 2 Jahren<br>Datenschnitte: noch nicht erfolgt | Pirtobrutinib vs.<br>Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib</li> <li>• Acalabrutinib</li> <li>• Zanubrutinib</li> </ul> |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |                            |                   |                                                |                                                                                           |                                                                                                                                                                                         |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-8 ist der 02. Dezember 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung                                                                                          | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRUIN-MCL-321 (LOXO-BTK-20019, NCT04662255)                                                                 | Abweichende Patientenpopulation (Ausschlussgrund A1): Patienten ohne Vorthherapie mit einem BTKi |
| BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |                                                                                                  |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Am 02. Dezember 2024 wurde eine systematische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Pirtobrutinib in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategien durchgeführt. Die Suche erzielte 492 Treffer nach Entfernung von Duplikaten. Diese wurden auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Dabei konnte keine relevante RCT für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert werden (Abbildung 4-1).

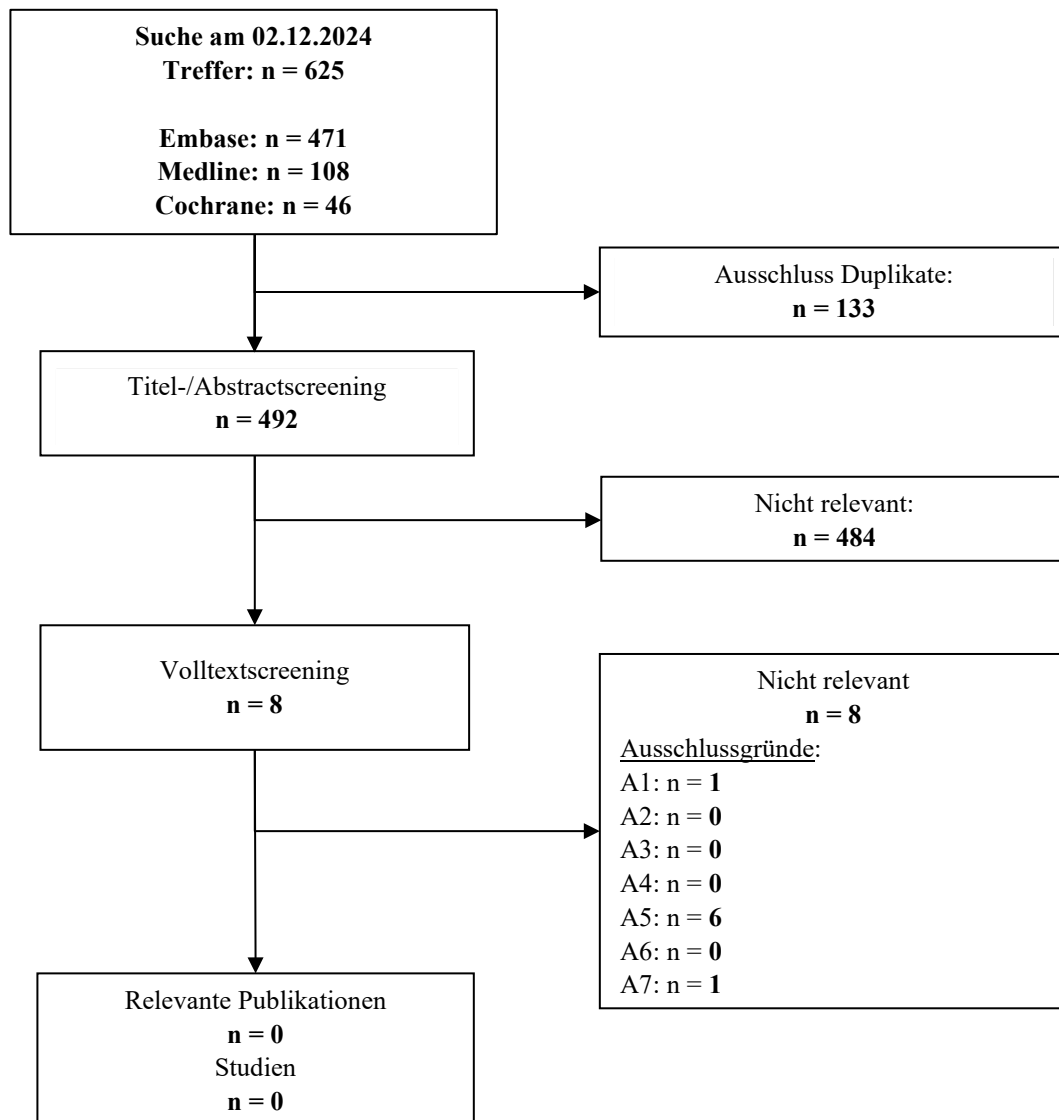


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

*Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

**Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

| Studie                                                                                                                                                                                                                                      | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-10 ist der 02. Dezember 2024.

#### **4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                   | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Es wurden keine relevanten Studien/Quellen identifiziert.                                                |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |
| G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA                                                  |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |

Es wurden keine relevanten Studien für das zu bewertende Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-9 ist der 02. Dezember 2024.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>placebokontrolliert</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |
| Nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |
| Nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |
| <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |

Es liegen keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie BRUIN sind in Abschnitt 4.3.2.3 aufgeführt.

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b>                                                         | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und Zeitraum<br/>der Durchführung</b> | <b>Primärer<br/>Endpunkt;<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                      |                                                                                                            |                                                                           |                                                                    |                                                                                            |                                              |                                                                                  |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |                                                                                                            |                                                                           |                                                                    |                                                                                            |                                              |                                                                                  |

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

| Studie                                                                | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br>der Run-in-Phase etc. |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                      |            |            |                                                                                                                       |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |            |            |                                                                                                                       |

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe                                                      | N | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht<br>w/m (%) | ggf. weitere Spalten mit<br>Populationscharakteristika<br>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad,<br>Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere<br>Basisdaten projektabhängig |
|-----------------------------------------------------------------------|---|------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                      |   |                  |                       |                                                                                                                                                                                  |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |   |                  |                       |                                                                                                                                                                                  |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                                                                       |                                               |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| Nicht zutreffend                                                      |                                               |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |                                               |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend                                                      |              |                                       |            |            |            |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |              |                                       |            |            |            |

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend |                     |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                         | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                                               |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                      |                                                                                      |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |                                                                                      |

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

---

<sup>16</sup> unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt<br>Studie | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|--------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend   |       |            |                            |                            |                            |                            |

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| Endpunkt<br>Studie | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|--------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend   |       |            |                            |                            |                            |                            |

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend                                                      |              |                                              |            |            |            |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |              |                                              |            |            |            |

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien   | Studie | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|------------------|--------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nicht zutreffend |        |              |                             |                             |                             |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend |                     |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                                         | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                                               |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie                                                                | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                      |                                                                                                        |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |                                                                                                        |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie           | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                  |                                    |                                                                                                  | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| Nicht zutreffend |                                    |                                                                                                  |             |                      |                                       |                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie           | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend |              |                                       |            |            |            |

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie           | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend |                     |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie                  | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|-------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend        |                                |                                        |                                          |                            |
| ITT: Intention to Treat |                                |                                        |                                          |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                              | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt                                                                                                                                       | Therapiearme                                      |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| BRUIN (LOXO-BTK-18001, NCT03740529) | ja <sup>a</sup>            | ja                | laufend                                        | Studiendauer:<br>ereignisgesteuert;<br>Datenschnitte:<br>27.09.2020<br>16.07.2021<br>31.01.2022<br>29.07.2022<br>08.02.2023<br>05.05.2023<br>27.01.2024 <sup>c</sup> | Pirtobrutinib <sup>d</sup><br>(einarmlige Studie) |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Zulassungs-<br>studie<br>(ja/nein) | Sponsor<br>(ja/nein)   | Status<br>(abgeschlossen<br>/ abgebrochen<br>/ laufend) | Studiendauer<br>ggf.<br>Datenschnitt                                                                             | Therapiearme                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| J2N-MC-JZNJ<br>(NCT04849416)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | nein <sup>b</sup>                  | ja                     | laufend                                                 | Studiendauer:<br>ereignisgesteuert;<br>bis zu ca.<br>4 Jahren<br>Datenschnitte:<br>10.04.2023                    | Pirtobrutinib<br>(einarmlige Studie)                                   |
| J2N-OX-Y001<br>(NCT05172700)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | nein                               | ja                     | laufend                                                 | Studiendauer:<br>Patienten-<br>individuell<br>(Expanded<br>Access Program)<br>Datenschnitte:<br>nicht zutreffend | Pirtobrutinib<br>(einarmlige Studie,<br>Expanded Access<br>Program)    |
| NCT06252675                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | nein                               | nein<br>(Collaborator) | ausgesetzt                                              | Studiendauer:<br>ereignisgesteuert;<br>bis zu ca.<br>2 Jahren<br>Datenschnitte:<br>noch nicht erfolgt            | Pirtobrutinib +<br>Obinutuzumab +<br>Glofitamab<br>(einarmlige Studie) |
| NCT05529069                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | nein                               | nein<br>(Collaborator) | laufend                                                 | Studiendauer:<br>ereignisgesteuert;<br>ca. 1 Jahr<br>Datenschnitte:<br>noch nicht erfolgt                        | Pirtobrutinib +<br>Venetoclax<br>(einarmlige Studie)                   |
| <p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); CTD: Common Technical Document; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); PSUR: Aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report); SLL: Kleinzeliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)</p> <p>a: Bei der Studie BRUIN handelt es sich um die pivotale Studie.</p> <p>b: Die Studie J2N-MC-JZNJ wird im CTD in Abschnitt 5.2. aufgeführt.</p> <p>c: Beim Datenschnitt vom 27.01.2024 handelt es sich um einen PSUR-Datenschnitt. Es wurden ausschließlich Daten zur Sicherheit erhoben.</p> <p>d: Patienten mit MCL erhielten ausschließlich Pirtobrutinib als Monotherapie, Patienten mit CLL/SLL konnten zusätzlich zu Pirtobrutinib mit Venetoclax und Rituximab behandelt werden.</p> |                                    |                        |                                                         |                                                                                                                  |                                                                        |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-32 ist der 02. Dezember 2024.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie                                                                                                            |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| J2N-MC-JZNJ        | Ausschlussgrund A1: Andere Population                                                                                                                          |
| J2N-OX-Y001        | Ausschlussgrund A7: Laufende Studie, es liegen bisher keine Ergebnisse vor.                                                                                    |
| NCT06252675        | Abweichende Intervention (Ausschlussgrund A2): nicht-zulassungskonforme Verabreichung von Pirtobrutinib als Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Glofitamab |
| NCT05529069        | Abweichende Intervention (Ausschlussgrund A2): nicht-zulassungskonforme Verabreichung von Pirtobrutinib als Kombinationstherapie mit Venetoclax                |

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Am 02. Dezember 2024 wurde eine systematische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Pirtobrutinib in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategien durchgeführt. Die Suche erzielte 492 Treffer nach Entfernung von Duplikaten. Diese wurden auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Dabei konnten vier für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Publikationen identifiziert werden (Abbildung 4-2). Alle vier Publikationen beschreiben die zulassungsrelevante Studie BRUIN (21-24).

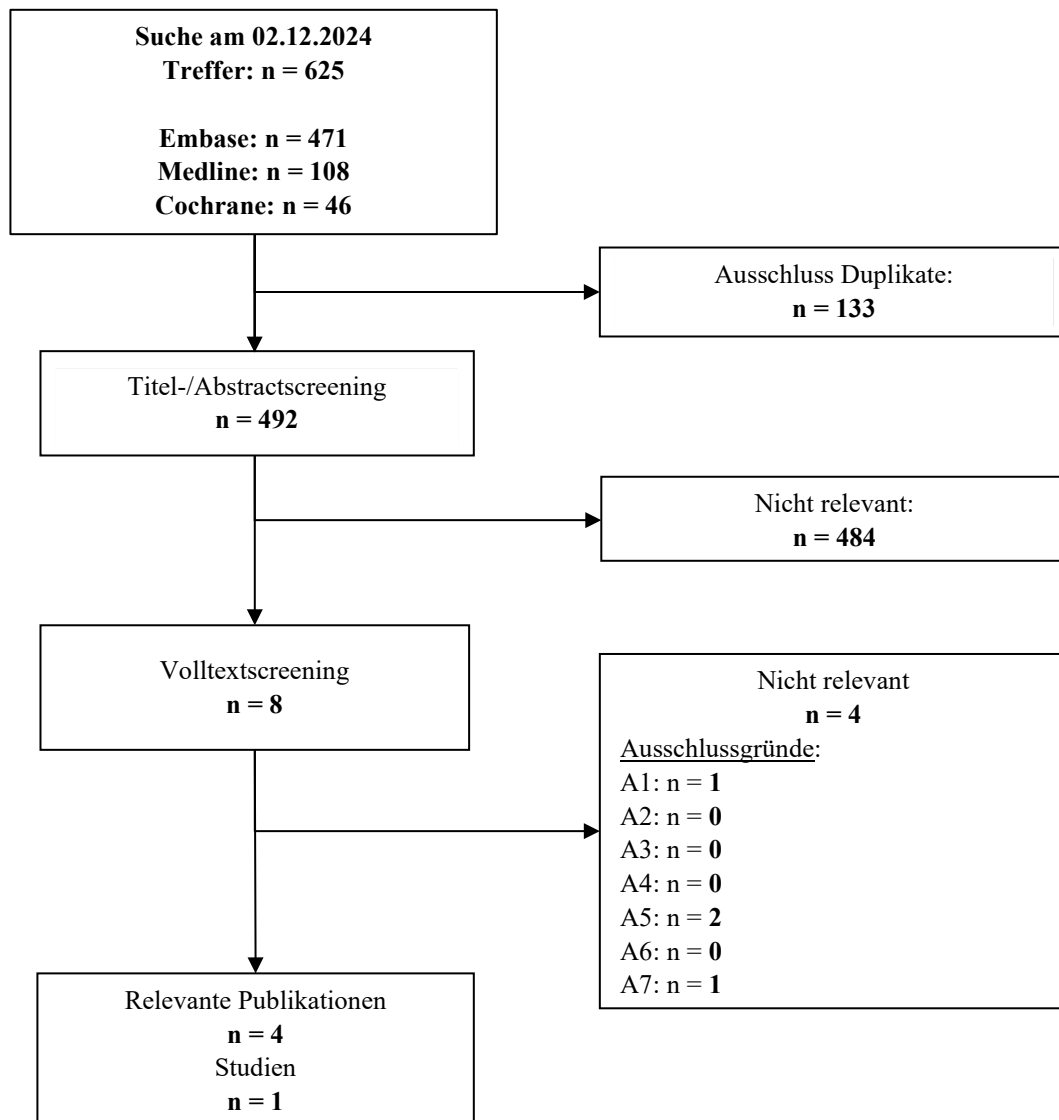


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )                        | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| BRUIN<br>(LOXO-BTK-18001)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | clinicalTrials.gov:<br>NCT03740529 (25)<br><br>EU-CTR:<br>2018-003340-24 (26)<br><br>ICTRP:<br>JPRN-jRCT2031200245 (27)<br>NCT03740529 (28) | ja                                                                                | ja                                                                      | laufend                                      |
| EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform<br>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |                                                                                                                                             |                                                                                   |                                                                         |                                              |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-34 ist der 02. Dezember 2024.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                    | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Es wurden keine relevanten Studien/Quellen identifiziert. |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |
| G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss                         |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA   |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |

Es wurden keine relevanten Studien für das zu bewertende Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-35 ist der 02. Dezember 2024.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| BRUIN (LOXO-BTK-18001)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ja                                                              | ja                                        | nein                     | ja (29, 30)                       | ja (25-28)                                       | ja (21, 22)                                                     |
| <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                 |

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

##### 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

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

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Studiendesign                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Population                                                                                                                                                               | Interventionen<br>(Zahl der Patienten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Studiendauer/<br>Datenschnitte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung                                                                                                                                                                 | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRUIN<br>(LOXO-<br>BTK-18001)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Internationale<br>multi-<br>zentrische,<br>offene Phase-<br>1/2-Studie<br><br><u>Phase 1:</u><br>Dosis-<br>eskalation und<br>Dosis-<br>expansion <sup>a</sup><br><br><u>Phase 2b:</u><br>Behandlung<br>mit der<br>empfohlenen<br>Dosierung von<br>Pirtobrutinib<br>für die Phase 2<br>(Recommen-<br>ded Phase 2<br>Dose, RP2D) | Erwachsene<br>Patienten mit<br>CLL/SLL oder<br>verschiedenen<br>Formen des<br>NHL in<br>7 krankheits-<br>und<br>vorbehandlungs-<br>spezifischen<br>Kohorten <sup>b</sup> | Zum Zeitpunkt des<br>Datenschnitts vom:<br><u>27.09.2020:</u><br>323 Patienten gesamt<br>61 MCL-Patienten <sup>c</sup><br><u>16.07.2021:</u><br>618 Patienten gesamt<br>134 MCL-Patienten <sup>c</sup><br><u>31.01.2022:</u><br>725 Patienten gesamt<br>164 MCL-Patienten <sup>c</sup><br><u>29.07.2022:</u><br><b>773 Patienten<br/>gesamt</b><br><b>166 MCL-Patienten<sup>c</sup></b><br><u>08.02.2023:</u><br>778 Patienten gesamt<br>166 MCL-Patienten <sup>c</sup> ,<br>davon 152 mit BTKi<br>Vorbehandlung<br><u>05.05.2023</u><br>778 Patienten gesamt<br>166 MCL-Patienten <sup>c</sup> ,<br>davon 152 mit BTKi<br>Vorbehandlung | Behandlungs-<br>Zyklen von je<br>28 Tagen;<br>Behandlung bis zur<br>Krankheits-<br>progression,<br>inakzeptablen<br>Toxizität oder zum<br>Abbruch der<br>Behandlung aus<br>anderen Gründen<br><br>Follow-Up zur<br>Sicherheit: 28 Tage<br>(+ 7 Tage) nach der<br>letzten Dosis<br><br>Langzeitnach-<br>beobachtung alle<br>3 Monate<br>(± 1 Monat) für<br>2 Jahre<br><br>Datenschnitte:<br>27.09.2020<br>16.07.2021<br>31.01.2022<br>29.07.2022<br>08.02.2023<br>05.05.2023<br>27.01.2024 <sup>d</sup> | Australien,<br>Frankreich,<br>Italien, Japan,<br>Polen,<br>Schweden <sup>e</sup> ,<br>Schweiz <sup>e</sup> ,<br>Südkorea, USA,<br>Vereinigtes<br>Königreich<br><br>Zeitraum:<br>11/2018-noch<br>laufend | <u>Phase 1:</u><br><i>Primärer Endpunkt:</i><br>Bestimmung der maximal tolerierbaren<br>Dosis (MTD)/RP2D<br><br><i>Sekundäre Endpunkte:</i><br>Bestimmung des Sicherheitsprofils und<br>der Verträglichkeit von Pirtobrutinib als<br>Monotherapie, einschließlich akuter und<br>chronischer Toxizitäten<br>Pharmakokinetische Parameter<br>ORR gemäß Prüfarzt<br><br><u>Phase 2:</u><br><i>Primärer Endpunkt:</i><br>ORR gemäß IRC<br><i>Sekundäre Endpunkte:</i><br>ORR gemäß Prüfarzt, sowie BOR,<br>DOR, PFS (jeweils gemäß Prüfarzt und<br>IRC)<br>Gesamtüberleben (OS)<br>Bestimmung des Sicherheitsprofils und<br>der Verträglichkeit von Pirtobrutinib<br>Pharmakokinetische Parameter |
| BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response), IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Studiendesign | Population | Interventionen<br>(Zahl der Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte <sup>f</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|----------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Lymphoma); MTD: Maximal tolerierbare Dosis (Maximum Tolerated Dose); NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: Gesamtansprechrate (Overall response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PSUR: Aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report); RP2D: Recommended Phase 2 Dose; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)</p> <p>a: Dosiseskulation und Dosisexpansion nach „3 + 3-Design“ zur Ermittlung der MTD und zur Dosisfindung für die Phase 2</p> <p>b: Patienten mit vorbehandelter CLL/SLL oder NHL wurden in krankheitsspezifischen Kohorten, definiert durch vorherige Therapien, eingeteilt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Pirtobrutinib zu bewerten</p> <p>c: Umfasst alle Patienten mit MCL, die eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben</p> <p>d: Beim Datenschnitt vom 27.01.2024 handelt es sich um einen PSUR-Datenschnitt. Es wurden ausschließlich Daten zur Sicherheit erhoben.</p> <p>e: In diesen Ländern wurden keine Patienten mit MCL rekrutiert.</p> <p>f: Weitere sekundäre Endpunkte sowie explorative Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-93 in Anhang 4-E entnommen werden.</p> <p>Zulassungsbegründender und für die Nutzenbewertung relevanter Datenschnitt vom 29.07.2022 <b>fett</b> hervorgehoben.</p> |               |            |                                        |                                |                                         |                                                                              |

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                  | Pirtobrutinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRUIN (LOXO-BTK-18001)                                                                                                                                                                                                                  | <u>Phase 1</u> (Dosiseskulation und Dosisexpansion <sup>a</sup> ):<br>Pirtobrutinib in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen):<br>25 mg QD<br>50 mg QD<br>100 mg QD<br>150 mg QD<br>200 mg QD<br>250 mg QD<br>300 mg QD<br><u>Phase 2</u> :<br>Pirtobrutinib 200 mg QD in Zyklen von 28 Tagen | <u>Erlaubte Begleitmedikation:</u><br>Während der Studie durften supportive Standard-Behandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes angewendet werden.<br><u>Verbotene Begleitmedikation:</u><br>Patienten durften keine systemischen Tumorthérapien, antineoplastische und immunsuppressive monoklonale Antikörper, sowie Medikamente mit immunsuppressiven Eigenschaften verwenden oder Medikamente, die als starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 gelten. |
| CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; MTD: Maximal tolerierbare Dosis (Maximum Tolerated Dose); QD: Einmal täglich (Quaque Die)<br>a: Dosiseskulation nach klassischem „3 + 3-Design“ zur Ermittlung der MTD und zur Dosisfindung für die Phase 2 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

In den folgenden Abschnitten werden zunächst das Studiendesign und die Patientenpopulation der Studie BRUIN beschrieben.

### BRUIN – Studiendesign

Die Studie BRUIN ist eine internationale, multizentrische, offene Phase-1/2-Studie, die in zwei Phasen aufgeteilt ist: Eine Dosiseskulations- und Dosisexpansionsphase (Phase 1) und eine Phase mit konstanter Pirtobrutinib-Dosis (Phase 2). In der Studie BRUIN werden die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei Patienten mit chronischer

lymphatischer Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)/kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) oder NHL untersucht, bei denen die vorherige Therapie versagt hat oder die diese nicht vertragen haben.

Es handelt sich um eine derzeit noch laufende Studie. Sie wird an 57 Zentren (49 aktive Zentren) in zehn Ländern durchgeführt, darunter sind sechs europäische Länder (Frankreich, Italien, Polen, Schweden, Schweiz, und das Vereinigte Königreich).

### ***BRUIN – Phase 1***

#### *Zielsetzung*

In Phase 1 der Studie BRUIN wurde eine Dosisescalation und Dosisexpansion durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Phase 1 umfasste die Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis (Maximum Tolerated Dose, MTD) und die Bestimmung der empfohlenen Dosis für die Phase 2.

#### *Wesentliche Einschlusskriterien*

In die Phase 1 der Studie BRUIN wurden Patienten mit CLL/SLL und anderen B-Zell Neoplasien eingeschlossen

- bei denen eine histologisch bestätigte B-Zell-Malignität (z. B. CLL/SLL, Morbus Waldenström, weitere B-Zell Neoplasien) nachgewiesen wurde und die entweder auf mindestens zwei vorherige Standardtherapien, in Kombination oder nacheinander verabreicht, nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder eine vorherige BTKi-haltige Therapie erhalten haben, wenn ein BTKi als Erstlinientherapie zugelassen ist und
- die während der Dosisescalation und der Bewertung der Dosis-limitierenden Toxizität (DLT) einen angemessenen hämatologischen Status aufwiesen.

Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E in Tabelle 4-93.

#### *Behandlung mit dem Prüfpräparat*

Die Dosisescalation in der Phase 1 wurde im klassischen „3 + 3-Design“ vorgenommen:

Zunächst wurden drei Patienten in der niedrigsten Dosierung von 25 mg QD mit Pirtobrutinib behandelt. Traten in dieser Kohorte bis zu Tag 28 von Zyklus 1 keine DLT auf, konnten nach der Genehmigung durch das Safety Review Committee (SRC) drei weitere Patienten für die nächsthöhere Dosiskohorte eingeschlossen werden. Eine weitere Voraussetzung hierfür war, dass die drei Patienten mindestens 75% der geplanten Gesamtdosis in Zyklus 1 erhalten hatten (außer aufgrund von Toxizität).

Trat im gleichen Zeitraum bei genau einem Patienten eine DLT auf, wurden drei weitere Patienten für die gleiche Dosiskohorte eingeschlossen. Nur dann, wenn bei diesen

drei Patienten keine DLT auftrat (d. h. nur einer von sechs Patienten hatte eine DLT), wurde die Dosisescalation in der nächsten Stufe fortgesetzt.

Für den Fall, dass in einer Dosiskohorte bei mehr als einem Patienten eine DLT auftrat, wurde die Dosisescalation nicht fortgeführt; die MTD war in diesem Fall die Dosis der vorangegangenen Dosiskohorte.

Insgesamt wurde die Dosisescalation über die folgenden Stufen geführt: 25 mg QD, 50 mg QD, 100 mg QD, 150 mg QD, 200 mg QD, 250 mg QD, 300 mg QD.

## ***BRUIN – Phase 2***

### *Zielsetzung*

Primärer Endpunkt der Phase 2 ist die durch das IRC bewertete Gesamtansprechrate (für die Patienten mit MCL bestimmt nach den Lugano-Kriterien). Sekundäre Endpunkte beinhalten u. a. die durch den Prüfarzt bewertete Gesamtansprechrate, das beste Gesamtansprechen, die Ansprechdauer, die Zeit bis zum Ansprechen, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Lebensqualität wird im Rahmen von explorativen Endpunkten erfasst.

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte der Phase 2 können der Tabelle 4-93 in Anhang 4-E entnommen werden.

### *Studienkohorten*

Für die Studie BRUIN wurden Patienten mit vorbehandelter CLL/SLL oder anderen B-Zell Neoplasien rekrutiert und für die Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit von Pirtobrutinib in krankheits- und vortherapecpezifische Kohorten eingeteilt:

- Kohorte 1: Patienten mit nicht-blastoidem MCL, dokumentierter Cyclin D1-Überexpression und oder t(11;14)-Translokation und vorherigem BTKi-haltigen Behandlungsregime,
- Kohorte 2: Patienten mit CLL/SLL und mindestens zwei vorherigen Behandlungsregimen einschließlich einem BTKi,
- Kohorte 3: Patienten mit CLL/SLL ohne vorherige Therapie,
- Kohorte 4: Vortherapecierte, BTKi-naive Patienten mit CLL/SLL,
- Kohorte 5: Patienten mit Morbus Waldenström, dokumentierter MYD88-Mutation und vorherigem BTKi-haltigem Behandlungsregime,
- Kohorte 6: Patienten mit Marginalzonenlymphom und vorherigem BTKi-haltigem Behandlungsregime,
- Kohorte 7: Patienten mit CLL/SLL oder anderen B-Zell Neoplasien, die nicht in den Kohorten 1 bis 6 spezifiziert sind, einschließlich Patienten mit CLL/SLL und Richter-Transformation oder Patienten mit niedrig-gradiger B-Zell Neoplasie mit Transformation, Patienten mit blastoidem MCL und Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder primärem ZNS-Lymphom.

*Wesentliche Einschlusskriterien*

Die Einschlusskriterien für die Phase 2 stimmen mit jenen aus Phase 1 überein. Alle eingeschlossenen Patienten mussten eine behandlungsbedürftige Krankheit haben. Details zu den Einschlusskriterien können Tabelle 4-93 in Anhang 4-E entnommen werden.

*Behandlung mit dem Prüfpräparat*

Alle Patienten in Phase 2 werden mit der in Phase 1 bestimmten Dosis von 200 mg Pirtobrutinib QD jeweils in Zyklen von 28 Tagen behandelt. Die Behandlung erfolgt bis zum Krankheitsprogress, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt.

Die Prüfarzte können Dosisänderungen aufgrund von Toxizitäten, einschließlich Unterbrechungen oder Reduzierung der Dosis, bei einzelnen Patienten nach eigenem Ermessen vornehmen. Die in Phase 1 bestimmte Dosis von 200 mg QD darf in Phase 2 regelhaft nicht überschritten werden, eine erneute Eskalation nach einer vorangegangenen Dosisreduzierung ist aber erlaubt.

Patienten mit einer vom Prüfarzt dokumentierten progredienten Erkrankung dürfen die Studienbehandlung fortsetzen, wenn der Patient das Studienmedikament gut verträgt, nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen aus der Fortsetzung der Studienbehandlung zieht und die Fortsetzung der Behandlung vom Sponsor genehmigt wird. Eine Dosisescalation auf 300 mg QD ist in Einzelfällen möglich, sofern davon ausgegangen wird, dass dadurch die Hemmung des Wirkziels verbessert wird.

**BRUIN – Datenschnitte**

Für die Studie BRUIN wurden folgende Datenschnitte durchgeführt:

Der erste Datenschnitt erfolgte am 27.09.2020, der zweite Datenschnitt am 16.07.2021. Die Ergebnisse dieser beider Datenschnitte sind aufgrund der geringen Patientenzahl und der verhältnismäßig kurzen Nachbeobachtungszeit unreif und werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Der **dritte Datenschnitt** erfolgte am **31.01.2022**. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden als Teil der Zulassungsunterlagen bei der EMA eingereicht und bilden die **zentrale Grundlage für die Zulassung** von Pirtobrutinib. Der **vierte Datenschnitt** erfolgte am **29.07.2022**; dieser **informierte ebenfalls das Zulassungsverfahren** bei der EMA. Der **fünfte Datenschnitt** fand am **08.02.2023** statt; es handelt sich um eine **geplante Interimsanalyse**. Der Zusatznutzen von Pirtobrutinib wird im vorliegenden Dossier anhand der Ergebnisse dieser drei Datenschnitte bewertet.

In einem weiteren Datenschnitt vom 05.05.2023 wurden das Gesamtüberleben, Tumorsprechen und progressionsfreie Überleben analysiert. Dieser Datenschnitt war weder präspezifiziert noch wurde er von einer Zulassungsbehörde gefordert, sondern war Grundlage für eine wissenschaftliche Publikation (31). Es ist kein wesentlicher Evidenzgewinn im

Vergleich zum Datenschnitt vom 08.02.2023 zu erwarten, daher wird dieser Datenschnitt im Folgenden nicht dargestellt.

### **BRUIN – Studienpopulation**

Für die Analysen des vorliegenden Moduls 4 A wurden Patienten mit MCL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, betrachtet. Dies entspricht der Kohorte 1 und den Patienten mit blastoidem MCL aus Kohorte 7. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene tägliche Dosis von Pirtobrutinib 200 mg (3). In der Phase 1 der Studie BRUIN erhielten die Patienten zur Dosisfindung unterschiedliche Anfangsdosierungen von Pirtobrutinib, welche in Phase 2 der Studie auf 200 mg Pirtobrutinib angepasst wurde. Insgesamt erhielten nur knapp über 10,0% der Patienten eine Anfangsdosierung, die von den in der Fachinformation empfohlenen 200 mg abwich, daher wurden keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Pirtobrutinib vorgenommen. Damit im Einklang umfassen die Analysen sowohl Patienten, die im Rahmen der Phase 1 der Studie eingeschlossen wurden, als auch Patienten, die in Phase 2 der Studie aufgenommen wurden, sofern sie die hier dargestellten Kriterien erfüllen.

#### ***Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 31.01.2022)***

Bis zum Datenschnitt vom 31.01.2022 wurden insgesamt 725 Patienten mit mindestens einer Dosis Pirtobrutinib behandelt, von denen 655 Patienten (90,3%) mindestens einmal eine Dosierung von 200 mg QD erhielten.

##### *Patienten mit MCL*

Von den 164 Patienten mit MCL in den Kohorten 1 und 7 wurden 151 Patienten (92,1%) mindestens einmal mit Pirtobrutinib in einer Dosierung von 200 mg QD behandelt.

Die Pirtobrutinib-Behandlung haben 109 Patienten (66,5%) bis zum Datenschnitt abgebrochen. Die häufigsten Gründe hierfür waren Krankheitsprogress bei 78 Patienten (47,6%) und das Auftreten von UE bei 13 Patienten (7,9%).

Die Studie hatten 64 Patienten (39,0%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts abgebrochen (100 Patienten [61,0%] befanden sich noch in der Studie): 43 Patienten (26,2%) waren verstorben, 15 Patienten (9,1%) hatten ihre Einwilligung zurückgezogen und für 6 Patienten (3,7%) gibt es keine Angaben zum Studienabbruch.

#### ***Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 29.07.2022)***

Bis zum Datenschnitt vom 29.07.2022 wurden insgesamt 773 Patienten mit mindestens einer Dosis Pirtobrutinib behandelt, von denen 702 Patienten (90,8%) mindestens einmal eine Dosierung von 200 mg QD erhielten.

##### *Patienten mit MCL*

Von den 166 Patienten mit MCL in den Kohorten 1 und 7 wurden 153 Patienten (92,2%) mindestens einmal mit Pirtobrutinib in einer Dosierung von 200 mg QD behandelt.

Die Pirtobrutinib-Behandlung haben 126 Patienten (75,9%) bis zum Datenschnitt abgebrochen. Die häufigsten Gründe hierfür waren Krankheitsprogress bei 91 Patienten (54,8%) und das Auftreten von UE bei 16 Patienten (9,6%).

Die Studie hatten 85 Patienten (51,2%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts abgebrochen (77 Patienten [46,4%] befanden sich noch in der Studie): 60 Patienten (36,1%) waren verstorben, 18 Patienten (10,8%) hatten ihre Einwilligung zurückgezogen, 1 Patient war Lost-to-Follow-up (0,6%) und für 6 Patienten (3,6%) wurde „Sonstige“ als Abbruchgrund angegeben.

#### ***Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 08.02.2023)***

Bis zum Datenschnitt vom 08.02.2023 wurden insgesamt 778 Patienten mit mindestens einer Dosis Pirtobrutinib behandelt, von denen 708 Patienten (91,0%) mindestens einmal eine Dosierung von 200 mg QD erhielten.

Die Pirtobrutinib-Behandlung haben 536 Patienten (68,9%) bis zum Datenschnitt abgebrochen. Die häufigsten Gründe hierfür waren Krankheitsprogress bei 363 Patienten (46,7%) und das Auftreten von UE bei 67 Patienten (8,6%).

Insgesamt hatten 334 Patienten (44,2%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Studie abgebrochen und 26 Patienten (3,3%) die Studie abgeschlossen. 253 Patienten (32,5%) waren verstorben, 65 Patienten (8,4%) hatten ihre Einwilligung zurückgezogen, 9 Patienten waren Lost-to-Follow-up (1,2%) und bei 17 Patienten (2,2%) wurde „Sonstige“ als Abbruchgrund angegeben.

#### ***Analysepopulationen der Studie BRUIN***

Zum Datenschnitt vom 31.01.2022 und 29.07.2022 wurden die Wirksamkeitsanalysen basierend auf dem PAS (90 Patienten) durchgeführt. Das PAS beinhaltet die ersten 90 Patienten mit MCL, die in Phase 1 und Phase 2 mit Pirtobrutinib behandelt wurden. So wurde sichergestellt, dass eine möglichst lange Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt erreicht werden kann. Die Patienten hatten jedoch auch die Möglichkeit, die Studie frühzeitig zu beenden. Das PAS war im Zulassungsprozess die zentrale Auswertungspopulation für die Bewertung der Wirksamkeit von Pirtobrutinib.

Zum Datenschnitt vom 08.02.2023 wurden die Wirksamkeitsanalysen basierend auf dem EAS getrennt nach Kohorten durchgeführt und dargestellt. Dieses umfasst alle Patienten mit MCL, welche eine Vorbehandlung mit BTKi hatten (Kohorte 1: 124 Patienten; Kohorte 7: 28 Patienten).

Die Sicherheitsanalysen wurden basierend auf dem MSAS (Datenschnitt vom 31.01.2022: 164 Patienten; Datenschnitt vom 29.07.2022: 166 Patienten) durchgeführt, welches alle Patienten mit MCL umfasst, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben.

Sicherheitsanalysen zum Datenschnitt vom 08.02.2023 wurden basierend auf dem OMTSAS (778 Patienten) durchgeführt, welches alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben.

### **Baseline-Charakteristika**

Tabelle 4-39: Baseline-Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) – PAS und MSAS

| Merkmal                                            | Pirtobrutinib   |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------|-------------------|
|                                                    | PAS<br>(N = 90) | MSAS<br>(N = 166) |
| <b>Demografische Baseline-Charakteristika</b>      |                 |                   |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>                           |                 |                   |
| Männlich                                           | 72 (80,0)       | 130 (78,3)        |
| Weiblich                                           | 18 (20,0)       | 36 (21,7)         |
| <b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>              |                 |                   |
| Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas | 0 (0,0)         | 2 (1,2)           |
| Asiaten                                            | 6 (6,7)         | 22 (13,3)         |
| Schwarz oder Afroamerikaner                        | 1 (1,1)         | 3 (1,8)           |
| Ureinwohner Hawaiis oder der Pazifischen Inseln    | 0 (0,0)         | 0 (0,0)           |
| Weiß/Kaukasier                                     | 76 (84,4)       | 129 (77,7)        |
| Andere                                             | 7 (7,8)         | 10 (6,0)          |
| <b>Geografische Region, n (%)</b>                  |                 |                   |
| Nordamerika                                        | 68 (75,6)       | 103 (62,0)        |
| USA                                                | 68 (75,6)       | 103 (62,0)        |
| Europa                                             | 13 (14,4)       | 36 (21,7)         |
| Frankreich                                         | 1 (1,1)         | 4 (2,4)           |
| Italien                                            | 3 (3,3)         | 8 (4,8)           |
| Polen                                              | 4 (4,4)         | 12 (7,2)          |
| Vereinigtes Königreich                             | 5 (5,6)         | 12 (7,2)          |
| Australien                                         | 6 (6,7)         | 9 (5,4)           |
| Asien                                              | 3 (3,3)         | 18 (10,8)         |
| Japan                                              | 2 (2,2)         | 12 (7,2)          |
| Südkorea                                           | 1 (1,1)         | 6 (3,6)           |
| <b>Alter in Jahren</b>                             |                 |                   |
| Median                                             | 70,0            | 70,0              |
| Min; Max                                           | 46; 87          | 46; 88            |
| <b>Alter (Kategorien), n (%)</b>                   |                 |                   |
| < 65 Jahre                                         | 24 (26,7)       | 49 (29,5)         |
| 65 bis < 75 Jahre                                  | 39 (43,3)       | 70 (42,2)         |
| 75 bis < 85 Jahre                                  | 24 (26,7)       | 39 (23,5)         |
| ≥ 85 Jahre                                         | 3 (3,3)         | 8 (4,8)           |

| Merkmal                                                            | Pirtobrutinib   |                   |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|
|                                                                    | PAS<br>(N = 90) | MSAS<br>(N = 166) |
| <b>Größe in cm</b>                                                 |                 |                   |
| Median                                                             | 172,00          | 170,00            |
| Min; Max                                                           | 146,2; 193,0    | 146,0; 193,0      |
| <b>Gewicht in kg</b>                                               |                 |                   |
| Median                                                             | 78,10           | 76,60             |
| Min; Max                                                           | 46,6; 149,5     | 40,0; 149,5       |
| <b>Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika</b>              |                 |                   |
| <b>ECOG-Performance Status, n (%)</b>                              |                 |                   |
| 0                                                                  | 61 (67,8)       | 98 (59,0)         |
| 1                                                                  | 28 (31,1)       | 64 (38,6)         |
| 2                                                                  | 1 (1,1)         | 4 (2,4)           |
| <b>Zeit von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn in Monaten</b> |                 |                   |
| Anzahl der Patienten                                               | 89              | 165               |
| Median                                                             | 70,34           | 72,97             |
| Min; Max                                                           | 4,5; 183,7      | 4,5; 209,6        |
| <b>Krankheitsstadium nach Ann Arbor, n (%)</b>                     |                 |                   |
| I                                                                  | 4 (4,4)         | 4 (2,4)           |
| II                                                                 | 7 (7,8)         | 11 (6,6)          |
| III                                                                | 8 (8,9)         | 23 (14,0)         |
| IV                                                                 | 69 (76,7)       | 126 (76,8)        |
| Fehlend                                                            | 2 (2,2)         | 2                 |
| <b>s-MIPI, n (%)</b>                                               |                 |                   |
| Geringes Risiko                                                    | 20 (22,2)       | 33 (19,9)         |
| Mittleres Risiko                                                   | 50 (55,6)       | 84 (50,6)         |
| Hohes Risiko                                                       | 20 (22,2)       | 49 (29,5)         |
| <b>Tumorlast in cm, n (%)</b>                                      |                 |                   |
| < 5                                                                | 59 (65,6)       | 102 (71,3)        |
| ≥ 5                                                                | 24 (26,7)       | 41 (28,7)         |
| < 10                                                               | 80 (88,9)       | 137 (95,8)        |
| ≥ 10                                                               | 3 (3,3)         | 6 (4,2)           |
| Nicht messbare Lymphknoten                                         | 7 (7,8)         | 23 (13,9)         |
| <b>Extranodale Erkrankung, n (%)</b>                               |                 |                   |
| Ja                                                                 | 35 (38,9)       | 63 (38,0)         |
| Fehlend                                                            | 55 (61,1)       | 103 (62,0)        |
| <b>Knochenmarksbeteiligung, n (%)</b>                              |                 |                   |
| Ja                                                                 | 46 (51,1)       | 85 (51,2)         |
| Fehlend                                                            | 44 (48,9)       | 81 (48,8)         |
| <b>Beteiligung des Magen-Darm-Trakts, n (%)</b>                    |                 |                   |
| Ja                                                                 | 7 (7,8)         | 12 (7,2)          |

| Merkmal                                                              | Pirtobrutinib   |                   |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|
|                                                                      | PAS<br>(N = 90) | MSAS<br>(N = 166) |
| Fehlend                                                              | 83 (92,2)       | 154 (92,8)        |
| <b>MCL-Histologie, n (%)</b>                                         |                 |                   |
| Klassisch/Leukämisch                                                 | 70 (77,8)       | 131 (78,9)        |
| Blastoid                                                             | 8 (8,9)         | 16 (9,6)          |
| Pleomorph                                                            | 12 (13,3)       | 19 (11,4)         |
| <b>Vortherapien</b>                                                  |                 |                   |
| <b>Art der vorherigen Therapien</b>                                  |                 |                   |
| Systemische Therapie, n (%)                                          | 90 (100,0)      | 166 (100,0)       |
| BTKi, n (%)                                                          | 90 (100,0)      | 152 (91,6)        |
| BCL2i, n (%)                                                         | 14 (15,6)       | 24 (14,5)         |
| Chemotherapie, n (%)                                                 | 79 (87,8)       | 151 (91,0)        |
| Anti-CD20-Antikörper, n (%)                                          | 86 (95,6)       | 161 (97,0)        |
| PI3K, n (%)                                                          | 3 (3,3)         | 7 (4,2)           |
| Immunmodulator, n (%)                                                | 19 (21,1)       | 27 (16,3)         |
| CAR-T-Zell-Therapie, n (%)                                           | 4 (4,4)         | 13 (7,8)          |
| Stammzelltransplantation, n (%)                                      | 19 (21,1)       | 40 (24,1)         |
| Auto-SZT                                                             | 17 (18,9)       | 37 (22,3)         |
| Allo-SZT                                                             | 4 (4,4)         | 7 (4,2)           |
| Andere Systemische Therapien, n (%)                                  | 22 (24,4)       | 39 (23,5)         |
| mTOR-Inhibitor                                                       | 2 (2,2)         | 2 (1,2)           |
| Immuntherapie außer Anti-CD20-Antikörper                             | 5 (5,6)         | 8 (4,8)           |
| PD/PD-L1-Immuntherapie                                               | 0 (0,0)         | 1 (0,6)           |
| Proteasom-Inhibitoren                                                | 14 (15,6)       | 25 (15,1)         |
| Andere molekulare Stoffwechselwege /<br>niedermolekulare-Inhibitoren | 3 (3,3)         | 6 (3,6)           |
| <b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n (%)</b>           |                 |                   |
| Median                                                               | 3,0             | 3,0               |
| Min; Max                                                             | 1; 8            | 1; 9              |
| 1                                                                    | 6 (6,7)         | 15 (9,0)          |
| 2                                                                    | 35 (38,9)       | 58 (34,9)         |
| 3                                                                    | 18 (20,0)       | 35 (21,1)         |
| ≥ 4                                                                  | 31 (34,4)       | 58 (34,9)         |
| <b>Anzahl der vorherigen BTKi, n (%)</b>                             |                 |                   |
| Median                                                               | 1,0             | 1,0               |
| Min; Max                                                             | 1; 3            | 0; 3              |
| 0                                                                    | 0 (0,0)         | 14 (8,4)          |
| 1                                                                    | 72 (80,0)       | 123 (74,1)        |
| 2                                                                    | 17 (18,9)       | 25 (15,1)         |
| ≥ 3                                                                  | 1 (1,1)         | 4 (2,4)           |

| Merkmal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pirtobrutinib   |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | PAS<br>(N = 90) | MSAS<br>(N = 166) |
| <b>Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                   |
| Anzahl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 90 (100,0)      | 152 (91,6)        |
| Krankheitsprogress                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 73 (81,1)       | 126 (75,9)        |
| Toxizität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 12 (13,3)       | 15 (9,0)          |
| Anderer Grund für den Abbruch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5 (5,6)         | 8 (4,8)           |
| Fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0 (0,0)         | 3 (1,8)           |
| <b>Grund für den Abbruch der zu einem beliebigen Zeitpunkt vorangegangenen Therapie mit einem BTKi, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |                   |
| Anzahl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 90 (100,0)      | 152 (91,6)        |
| Krankheitsprogress                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 74 (82,2)       | 128 (77,1)        |
| Toxizität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 12 (13,3)       | 15 (9,0)          |
| Anderer Grund für den Abbruch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4 (4,4)         | 6 (3,6)           |
| Fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0 (0,0)         | 3 (1,8)           |
| Allo-SZT: Allogene Stammzelltransplantation; Auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BCL2i: B-Cell-Lymphoma-2-Inhibitor; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CAR: Chimeric Antigen Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); Min: Minimum; MSAS: MCL Safety Analysis Set; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten; PAS: Primary Analysis Set; PD/PD-L1: Programmed Death/Programmed Death-Ligand 1; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; s-MIPI: Simplified MCL International Prognostic Index |                 |                   |

In der PAS-Population beträgt das mediane Alter der Patienten 70 Jahre. 80,0% der Patienten sind männlich. 84,4% der Patienten sind kaukasischer Herkunft; 75,6% der Patienten stammen aus Nordamerika und 14,4% der Patienten aus Europa, die übrigen Patienten stammen aus Australien und Asien.

67,8% der Patienten haben einen ECOG-Performance Status von 0 und 31,1% der Patienten einen ECOG-Performance Status von 1.

In 77,8% der Fälle wurde die klassische/leukämische Variante des MCL diagnostiziert. Bei 76,7% der Patienten wurde zu Studienbeginn das Krankheitsstadium IV nach Ann Arbor diagnostiziert und 55,6% wiesen ein mittleres Prognoserisiko nach s-MIPI auf. Bei 38,9% der Patienten konnte eine extranodale Erkrankung festgestellt werden und bei 51,1% der Patienten war das Knochenmark betroffen. Die mediane Zeit seit der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn lag bei 70,34 Monaten.

Alle Patienten hatten zuvor eine systemische Therapie mit einem BTKi erhalten, darüber hinaus erhielten 95,6% eine Therapie mit einem Anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörper und 87,8% eine Chemotherapie. Eine Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zell-Therapie wurde nur bei 4,4% der Patienten durchgeführt und 3,3% wurden mit einer Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-haltigen Therapie behandelt. Im Median erhielten die Patienten 3 vorherige Therapien, 34,4% hatten mindestens 4 vorherige Therapien erhalten. Die mediane Anzahl der

Vorthérapien mit einem BTKi lag bei 1 und mit 81,1% war ein Krankheitsprogress der häufigste Abbruchgrund für eine vorangegangene BTKi-haltige Therapie (unabhängig vom Zeitpunkt).

Die Baseline-Charakteristika der Patienten im MSAS stimmen im Wesentlichen mit denen im PAS überein (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-40: Baseline-Charakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS und OMTSAS

| Merkmal                                            | Pirtobrutinib                           |                                        |                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|
|                                                    | EAS Kohorte 1 <sup>a</sup><br>(N = 124) | EAS Kohorte 7 <sup>b</sup><br>(N = 28) | OMTSAS<br>(N = 778) |
| <b>Demografische Baseline-Charakteristika</b>      |                                         |                                        |                     |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>                           |                                         |                                        |                     |
| Männlich                                           | 98 (79,0)                               | 22 (78,6)                              | 519 (66,7)          |
| Weiblich                                           | 26 (21,0)                               | 6 (21,4)                               | 259 (33,3)          |
| <b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>              |                                         |                                        |                     |
| Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas | 1 (0,8)                                 | 1 (3,6)                                | 3 (0,4)             |
| Asiaten                                            | 16 (12,9)                               | 4 (14,3)                               | 50 (6,4)            |
| Schwarz oder Afroamerikaner                        | 1 (0,8)                                 | 2 (7,1)                                | 27 (3,5)            |
| Ureinwohner Hawaiis oder der Pazifischen Inseln    | 0 (0,0)                                 | 0 (0,0)                                | 3 (0,4)             |
| Weiß/Kaukasier                                     | 100 (80,6)                              | 20 (71,4)                              | 663 (85,2)          |
| Andere                                             | 6 (4,8)                                 | 1 (3,6)                                | 30 (3,9)            |
| Fehlend                                            | 0 (0,0)                                 | 0 (0,0)                                | 2 (0,3)             |
| <b>Geografische Region, n (%)</b>                  |                                         |                                        |                     |
| Nordamerika                                        | 75 (60,5)                               | 23 (82,1)                              | 486 (62,5)          |
| USA                                                | 75 (60,5)                               | 23 (82,1)                              | 486 (62,5)          |
| Europa                                             | 27 (21,8)                               | 2 (7,1)                                | 201 (25,8)          |
| Frankreich                                         | 1 (0,8)                                 | 0 (0,0)                                | 12 (1,5)            |
| Italien                                            | 8 (6,5)                                 | 0 (0,0)                                | 49 (6,3)            |
| Polen                                              | 9 (7,3)                                 | 0 (0,0)                                | 70 (9,0)            |
| Vereinigtes Königreich                             | 9 (7,3)                                 | 2 (7,1)                                | 68 (8,7)            |
| Schweden                                           | 0 (0,0)                                 | 0 (0,0)                                | 1 (0,1)             |
| Schweiz                                            | 0 (0,0)                                 | 0 (0,0)                                | 1 (0,1)             |
| Australien                                         | 9 (7,3)                                 | 0 (0,0)                                | 52 (6,7)            |
| Asien                                              | 13 (10,5)                               | 3 (10,7)                               | 39 (5,0)            |
| Japan                                              | 11 (8,9)                                | 0 (0,0)                                | 29 (3,7)            |
| Südkorea                                           | 2 (1,6)                                 | 3 (10,7)                               | 10 (1,3)            |
| <b>Alter in Jahren</b>                             |                                         |                                        |                     |
| Median                                             | 70,0                                    | 73,5                                   | 68,0                |
| Min; Max                                           | 46; 88                                  | 50; 85                                 | 22; 95              |

| Merkmal                                                            | Pirtobrutinib                           |                                        |                     |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|
|                                                                    | EAS Kohorte 1 <sup>a</sup><br>(N = 124) | EAS Kohorte 7 <sup>b</sup><br>(N = 28) | OMTSAS<br>(N = 778) |
| <b>Alter (Kategorien), n (%)</b>                                   |                                         |                                        |                     |
| < 50 Jahre                                                         | 1 (0,8)                                 | 0 (0,0)                                | 33 (4,2)            |
| 50 bis < 65 Jahre                                                  | 32 (25,8)                               | 10 (35,7)                              | 243 (31,2)          |
| 65 bis < 75 Jahre                                                  | 56 (45,2)                               | 8 (28,6)                               | 318 (40,9)          |
| 75 bis < 85 Jahre                                                  | 29 (23,4)                               | 9 (32,1)                               | 160 (20,6)          |
| ≥ 85 Jahre                                                         | 6 (4,8)                                 | 1 (3,6)                                | 24 (3,1)            |
| <b>Größe in cm</b>                                                 |                                         |                                        |                     |
| Median                                                             | 171,00                                  | 170,00                                 | 170,8               |
| Min; Max                                                           | 146,0; 193,0                            | 154,0; 190,0                           | 143,8; 198,1        |
| <b>Gewicht in kg</b>                                               |                                         |                                        |                     |
| Median                                                             | 76,00                                   | 77,45                                  | 76,6                |
| Min; Max                                                           | 40,0; 149,5                             | 46,6; 115,5                            | 35,7; 152,5         |
| <b>Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika</b>              |                                         |                                        |                     |
| <b>ECOG-Performance Status, n (%)</b>                              |                                         |                                        |                     |
| 0                                                                  | 75 (60,5)                               | 18 (64,3)                              | 387 (49,7)          |
| 1                                                                  | 46 (37,1)                               | 10 (35,7)                              | 345 (44,3)          |
| 2                                                                  | 3 (2,4)                                 | 0 (0,0)                                | 46 (5,9)            |
| <b>Zeit von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn in Monaten</b> |                                         |                                        |                     |
| Anzahl der Patienten                                               | 123                                     | 28                                     | 775                 |
| Median                                                             | 72,15                                   | 75,56                                  | 98,76               |
| Min; Max                                                           | 4,5; 209,6                              | 6,6; 199,1                             | 1,1; 739,4          |
| <b>Krankheitsstadium nach Ann Arbor, n (%)</b>                     |                                         |                                        |                     |
| I                                                                  | 4 (3,2)                                 | 0 (0,0)                                | - <sup>c</sup>      |
| II                                                                 | 10 (8,1)                                | 1 (3,6)                                | - <sup>c</sup>      |
| III                                                                | 13 (10,5)                               | 3 (10,7)                               | - <sup>c</sup>      |
| IV                                                                 | 95 (76,6)                               | 24 (85,7)                              | - <sup>c</sup>      |
| Fehlend                                                            | 2 (1,6)                                 | 0 (0,0)                                | - <sup>c</sup>      |
| <b>s-MIPI, n (%)</b>                                               |                                         |                                        |                     |
| Geringes Risiko                                                    | 25 (20,2)                               | 5 (17,9)                               | - <sup>c</sup>      |
| Mittleres Risiko                                                   | 63 (50,8)                               | 16 (57,1)                              | - <sup>c</sup>      |
| Hohes Risiko                                                       | 36 (29,0)                               | 7 (25,0)                               | - <sup>c</sup>      |
| <b>Tumorlast in cm, n (%)</b>                                      |                                         |                                        |                     |
| < 5                                                                | 84 (67,7)                               | 10 (35,7)                              | - <sup>c</sup>      |
| ≥ 5                                                                | 33 (26,6)                               | 3 (10,7)                               | - <sup>c</sup>      |
| < 10                                                               | 113 (91,1)                              | 13 (46,4)                              | - <sup>c</sup>      |
| ≥ 10                                                               | 4 (3,2)                                 | 0 (0,0)                                | - <sup>c</sup>      |
| Nicht messbare Lymphknoten                                         | 7 (5,6)                                 | 15 (53,6)                              | - <sup>c</sup>      |
| <b>Extranodale Erkrankung, n (%)</b>                               |                                         |                                        |                     |
| Ja                                                                 | 48 (38,7)                               | 9 (32,1)                               | - <sup>c</sup>      |

| Merkmal                                                           | Pirtobrutinib                           |                                        |                     |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|
|                                                                   | EAS Kohorte 1 <sup>a</sup><br>(N = 124) | EAS Kohorte 7 <sup>b</sup><br>(N = 28) | OMTSAS<br>(N = 778) |
| Nein                                                              | 76 (61,3)                               | 19 (67,9)                              | - <sup>c</sup>      |
| <b>Knochenmarksbeteiligung, n (%)</b>                             |                                         |                                        |                     |
| Ja                                                                | 65 (52,4)                               | 16 (57,1)                              | - <sup>c</sup>      |
| Nein                                                              | 59 (47,6)                               | 12 (42,9)                              | - <sup>c</sup>      |
| <b>Beteiligung des Magen-Darm-Trakts, n (%)</b>                   |                                         |                                        |                     |
| Ja                                                                | 10 (8,1)                                | 1 (3,6)                                | - <sup>c</sup>      |
| Nein                                                              | 114 (91,9)                              | 27 (96,4)                              | - <sup>c</sup>      |
| <b>MCL-Histologie, n (%)</b>                                      |                                         |                                        |                     |
| Klassisch/Leukämisch                                              | 107 (86,3)                              | 13 (46,4)                              | - <sup>c</sup>      |
| Blastoid                                                          | 0 (0,0)                                 | 15 (53,6)                              | - <sup>c</sup>      |
| Pleomorph                                                         | 17 (13,7)                               | 0 (0,0)                                | - <sup>c</sup>      |
| <b>Vorthérapien</b>                                               |                                         |                                        |                     |
| <b>Art der vorherigen Thérapien</b>                               |                                         |                                        |                     |
| Systemische Thérapie, n (%)                                       | 124 (100,0)                             | 28 (100,0)                             | 777 (99,9)          |
| BTKi, n (%)                                                       | 124 (100,0)                             | 28 (100,0)                             | 603 (77,5)          |
| BCL2i, n (%)                                                      | 17 (13,7)                               | 7 (25,0)                               | 228 (29,3)          |
| Chemotherapie, n (%)                                              | 112 (90,3)                              | 25 (89,3)                              | 674 (86,6)          |
| Anti-CD20-Antikörper, n (%)                                       | 119 (96,0)                              | 28 (100,0)                             | 728 (93,6)          |
| PI3K, n (%)                                                       | 5 (4,0)                                 | 1 (3,6)                                | 128 (16,5)          |
| Immunmodulator, n (%)                                             | 23 (18,5)                               | 3 (10,7)                               | 100 (12,9)          |
| CAR-T-Zell-Thérapie, n (%)                                        | 11 (8,9)                                | 2 (7,1)                                | 55 (7,1)            |
| Stammzelltransplantation, n (%)                                   | 26 (21,0)                               | 7 (25,0)                               | 76 (9,8)            |
| Auto-SZT                                                          | 23 (18,5)                               | 7 (25,0)                               | 59 (7,6)            |
| Allo-SZT                                                          | 7 (5,6)                                 | 0 (0,0)                                | 22 (2,8)            |
| Andere Systemische Thérapien, n (%)                               | 32 (25,8)                               | 5 (17,9)                               | 214 (27,5)          |
| mTOR-Inhibitor                                                    | 2 (1,6)                                 | 0 (0,0)                                | 12 (1,5)            |
| Immuntherapie außer Anti-CD20-Antikörper                          | 7 (5,6)                                 | 1 (3,6)                                | 121 (15,6)          |
| PD/PD-L1-Immuntherapie                                            | 1 (0,8)                                 | 0 (0,0)                                | 34 (4,4)            |
| Proteasom-Inhibitoren                                             | 22 (17,7)                               | 2 (7,1)                                | 66 (8,5)            |
| Andere molekulare Stoffwechselwege / niedermolekulare-Inhibitoren | 4 (3,2)                                 | 2 (7,1)                                | 48 (6,2)            |
| <b>Anzahl der vorherigen systemischen Thérapien, n (%)</b>        |                                         |                                        |                     |
| Median                                                            | 3,0                                     | 3,0                                    | 3,0                 |
| Min; Max                                                          | 1; 9                                    | 1; 7                                   | 0, 13               |
| 0                                                                 | 0 (0,0)                                 | 0 (0,0)                                | 1 (0,1)             |
| 1                                                                 | 9 (7,3)                                 | 2 (7,1)                                | 55 (7,1)            |
| 2                                                                 | 42 (33,9)                               | 10 (35,7)                              | 204 (26,2)          |

| Merkmal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Pirtobrutinib                           |                                        |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | EAS Kohorte 1 <sup>a</sup><br>(N = 124) | EAS Kohorte 7 <sup>b</sup><br>(N = 28) | OMTSAS<br>(N = 778) |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 25 (20,2)                               | 6 (21,4)                               | 170 (21,9)          |
| ≥ 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 48 (38,7)                               | 10 (35,7)                              | 348 (44,7)          |
| <b>Anzahl der vorherigen BTKi, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                         |                                        |                     |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,0                                     | 1,0                                    | 1,0                 |
| Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1; 3                                    | 1; 3                                   | 0; 7                |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0 (0,0)                                 | 0 (0,0)                                | 175 (22,5)          |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 104 (83,9)                              | 19 (67,9)                              | 485 (62,3)          |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 18 (14,5)                               | 7 (25,0)                               | 97 (12,5)           |
| ≥ 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 (1,6)                                 | 2 (7,1)                                | 21 (2,7)            |
| <b>Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                         |                                        |                     |
| Anzahl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 124 (100,0)                             | 28 (100,0)                             | 603 (77,5)          |
| Krankheitsprogress                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 101 (81,5)                              | 25 (89,3)                              | 458 (58,9)          |
| Toxizität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13 (10,5)                               | 2 (7,1)                                | 100 (12,9)          |
| Anderer Grund für den Abbruch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 7 (5,6)                                 | 1 (3,6)                                | 40 (5,1)            |
| Fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3 (2,4)                                 | 0 (0,0)                                | 5 (0,6)             |
| <b>Grund für den Abbruch der zu einem beliebigen Zeitpunkt vorangegangenen Therapie mit einem BTKi, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                         |                                        |                     |
| Anzahl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 124 (100,0)                             | 28 (100,0)                             | 603 (77,5)          |
| Krankheitsprogress                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 102 (82,3)                              | 26 (92,9)                              | 473 (60,8)          |
| Toxizität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13 (10,5)                               | 2 (7,1)                                | 96 (12,3)           |
| Anderer Grund für den Abbruch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 6 (4,8)                                 | 0 (0,0)                                | 29 (3,7)            |
| Fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3 (2,4)                                 | 0 (0,0)                                | 5 (0,6)             |
| Allo-SZT: Allogene Stammzelltransplantation; Auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BCL2i: B-Cell-Lymphoma-2-Inhibitor; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CAR: Chimeric Antigen Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; cm: Zentimeter; EAS: Efficacy Analysis Set; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); Min: Minimum; mm: Millimeter; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten; OMTSAS: Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PD/PD-L1: Programmed Death/Programmed Death-Ligand 1; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; s-MIPI: Simplified MCL International Prognostic Index<br>a: Patienten mit nicht-blastoidem MCL, dokumentierter Cyclin D1-Überexpression und oder t(11;14)-Translokation und vorherigem BTKi-haltigen Behandlungsregime.<br>b: Patienten mit blastoidem MCL und vorherigem BTKi-haltigen Behandlungsregime.<br>c: Da das Overall Monotherapy Safety Analysis Set verschiedene Entitäten umfasst wurden diese Krankheitscharakteristika mangels Vergleichbarkeit zwischen den Entitäten nicht für dieses Analyseset berichtet. |                                         |                                        |                     |

Das mediane Alter des EAS (Kohorte 1) lag bei 70 Jahren, 79,0% der Patienten waren männlich. 80,6% der Patienten sind kaukasischer Herkunft; 60,5% der Patienten stammen aus Nordamerika 21,8% der Patienten aus Europa, die übrigen Patienten stammen aus Australien und Asien. Die demografischen Baseline-Charakteristika der Kohorte 7 des EAS sowie des OMTSAS sind mit einem medianen Alter von 73,5 Jahren bzw. 68 Jahren, einem Anteil von 78,6% bzw. 66,7% männlicher Patienten sowie 71,4% bzw. 85,2% kaukasischer ethnischer Zugehörigkeit vergleichbar.

Im EAS (Kohorte 1) wurde bei 60,5% der Patienten zu Baseline ein ECOG-Performance Status von 0 gemessen und bei 37,1% der Patienten ein ECOG-Performance Status von 1. Im EAS (Kohorte 7) bzw. OMTSAS hatten 64,3% bzw. 49,7% einen ECOG-Performance Status von 0 und 35,7% bzw. 44,3% einen ECOG-Performance Status von 1 zu Baseline.

In 86,3% bzw. 46,4% der Fälle wurde im EAS (Kohorte 1 bzw. Kohorte 7) die klassische/leukämische Variante des MCL diagnostiziert. Bei 76,6% bzw. 85,7% der Patienten wurde zu Studienbeginn das Krankheitsstadium IV nach Ann Arbor diagnostiziert und 50,8% bzw. 57,1% wiesen ein mittleres Prognoserisiko nach s-MIPI auf. Bei 38,7% bzw. 32,1% der Patienten konnte eine extranodale Erkrankung festgestellt werden und bei 52,4% bzw. 57,1% der Patienten war das Knochenmark betroffen. Die mediane Zeit seit der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn lag bei 72,15 Monaten bzw. 75,56 Monaten.

Alle Patienten des EAS hatten zuvor eine systemische Therapie mit einem BTKi erhalten, darüber hinaus erhielten 96,0% (Kohorte 1) bzw. 100,0% (Kohorte 7) eine Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper und 90,3% bzw. 89,3% eine Chemotherapie. Eine CAR-T-Zell-Therapie wurde bei 8,9% bzw. 7,1% der Patienten durchgeführt und 4,0% bzw. 3,6% wurden mit einer PI3K-haltigen Therapie behandelt. Im OMTSAS hatten 77,5% eine Vortherapie mit BTKi, 93,6% mit Anti-CD20-Antikörper und 86,6% mit Chemotherapie.

Im Median erhielten die Patienten im EAS 3 vorherige Therapien und jeweils 38,7% bzw. 35,7% erhielten mindestens 4 vorherige Therapien. Die mediane Anzahl der Vortherapien mit einem BTKi lag bei 1 und mit 82,3 bzw. 92,9% war ein Krankheitsprogress der häufigste Abbruchgrund für eine vorangegangene BTKi-haltige Therapie (unabhängig vom Zeitpunkt). Auch im OMTSAS lag die mediane Anzahl an vorangegangenen Therapien bei 3 und bei einer medianen Vortherapie mit BTKi.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten der verschiedenen Analysesets (PAS, MSAS, EAS Kohorte 1 und Kohorte 7 sowie OMTSAS) zeigen keine relevanten Unterschiede, die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse sind dadurch nicht eingeschränkt.

### **Behandlungsdauer**

Tabelle 4-41: Behandlungsdauer und Zeit in der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS und MSAS

|                                                      | <b>Pirtobrutinib</b>           |                           |                                |                           |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|
|                                                      | <b>Datenschnitt 31.01.2022</b> |                           | <b>Datenschnitt 29.07.2022</b> |                           |
|                                                      | <b>PAS<br/>(N = 90)</b>        | <b>MSAS<br/>(N = 164)</b> | <b>PAS<br/>(N = 90)</b>        | <b>MSAS<br/>(N = 166)</b> |
| <b>Behandlungsdauer mit Pirtobrutinib in Monaten</b> |                                |                           |                                |                           |
| Median                                               | 5,24                           | 4,52                      | 5,24                           | 5,31                      |
| Min; Max                                             | 0,2; 33,7                      | 0,2; 33,7                 | 0,2; 39,6                      | 0,2; 39,6                 |
| <b>Zeit in der Studie in Monaten</b>                 |                                |                           |                                |                           |
| Median                                               | 10,45                          | 8,07                      | 14,77                          | 12,25                     |
| Min; Max                                             | 0,5; 34,4                      | 0,5; 34,4                 | 0,5; 40,3                      | 0,5; 40,3                 |

|                                                                                                                                     | <b>Pirtobrutinib</b>           |                           |                                |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                     | <b>Datenschnitt 31.01.2022</b> |                           | <b>Datenschnitt 29.07.2022</b> |                           |
|                                                                                                                                     | <b>PAS<br/>(N = 90)</b>        | <b>MSAS<br/>(N = 164)</b> | <b>PAS<br/>(N = 90)</b>        | <b>MSAS<br/>(N = 166)</b> |
| Max: Maximum; Min: Minimum; MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;<br>PAS: Primary Analysis Set |                                |                           |                                |                           |

Die mediane Behandlungsdauer lag im PAS zum Datenschnitt vom 31.01.2022 bei 5,24 Monaten, maximal wurden die Patienten über einen Zeitraum von 33,7 Monaten behandelt. Die Zeit in der Studie betrug im Median 10,45 Monate und maximal 34,4 Monate.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 betrug die mediane Behandlungsdauer im PAS ebenfalls 5,24 Monate, maximal wurden die Patienten über einen Zeitraum von 39,6 Monaten behandelt. Die Zeit in der Studie betrug im Median 14,77 Monate und maximal 40,3 Monate.

Tabelle 4-42: Behandlungsdauer und Zeit in der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS und OMTSAS

|                                                                                                                                                        | <b>Pirtobrutinib</b>               |                                   |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                        | <b>Datenschnitt 08.02.2023</b>     |                                   |                             |
|                                                                                                                                                        | <b>EAS Kohorte 1<br/>(N = 124)</b> | <b>EAS Kohorte 7<br/>(N = 28)</b> | <b>OMTSAS<br/>(N = 778)</b> |
| <b>Behandlungsdauer mit Pirtobrutinib in Monaten</b>                                                                                                   |                                    |                                   |                             |
| Median                                                                                                                                                 | 5,31                               | 3,53                              | 10,78                       |
| Min; Max                                                                                                                                               | 0,2; 46,0                          | 0,6; 34,7                         | 0,2; 46,2                   |
| <b>Zeit in der Studie in Monaten</b>                                                                                                                   |                                    |                                   |                             |
| Median                                                                                                                                                 | 14,95                              | 13,26                             | 18,71                       |
| Min; Max                                                                                                                                               | 0,5; 46,7                          | 1,5; 34,7                         | 0,3; 46,7                   |
| EAS: Efficacy Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;<br>OMTSAS: Overall Monotherapy Safety Analysis Set |                                    |                                   |                             |

Bis zum Datenschnitt vom 08.02.2023 wurden Patienten im EAS im Median 5,13 Monate (Kohorte 1) bzw. 3,53 Monate (Kohorte 7), mit einem Maximum von 46,0 Monaten bzw. 34,7 Monaten behandelt. Die Zeit in der Studie betrug im Median 14,95 Monate bzw. 13,26 Monate und maximal 46,7 Monate bzw. 34,7 Monate. Patienten des OMTSAS wurden bis zum Datenschnitt vom 08.02.2023 im Median 10,78 Monate behandelt und befanden sich im Median 18,71 Monate in der Studie.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie BRUIN stimmt in den wesentlichen demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen mit der Zielpopulation in Deutschland überein. Die Patienten stammen fast ausschließlich aus westlichen Ländern mit ähnlichem Versorgungsstandard des MCL wie in Deutschland (Australien, Frankreich, Italien, Polen, USA, Vereinigtes Königreich) und erhielten leitliniengerechte Vorthérapien.

Laut Leitlinie ist das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit MCL 65 Jahre; 75% der Patienten sind männlich (10). Damit vergleichbar sind in der Studie BRUIN 80% der Patienten Männer, und das mediane Durchschnittsalter beträgt 70 Jahre. Die Patienten befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium mit im Median drei Vortherapien.

In den Leitlinien werden für die Erstlinientherapie des MCL abhängig vom Alter und Allgemeinzustand verschiedene Immunchemotherapie-Regime, welche Anti-CD20-Antikörper beinhalten, oder eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation empfohlen. In späteren Therapielinien kommen die BTKi Ibrutinib und Pirtobrutinib, sowie weitere zielgerichtete Therapien (Venetoclax und Tamsirolimus), Lenalidomid (ggf. in Kombination mit Rituximab), erneute Immunchemotherapien und der Einsatz einer CAR-T-Zell-Therapie in Betracht (10, 32). Die Aufnahme von Pirtobrutinib in die Therapieempfehlungen der Onkopedia-Leitlinie bereits vor dem Zeitpunkt der Zulassung unterstreicht den medizinischen Nutzen dieser Therapieoption. Die Vortherapien der Patienten in der Studie BRUIN entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien (Tabelle 4-39).

Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (Studie BRUIN)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|        |                                               |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| BRUIN  | -                                             | -                               | -           | -                    | -                                     | -                       | nicht angezeigt                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine einarmige Studie ohne Verblindung der Patienten und der Prüfarzte, eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist demnach nicht angezeigt. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotential der Studie systematisch untersucht. Hierfür wurden die Angaben aus dem CSP, dem SAP und dem CSR herangezogen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | BRUIN |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Mortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Gesamtüberleben (OS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | •     |
| <b>Morbidität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tumoransprechen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Progressionsfreies Überleben (PFS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | •     |
| <b>Sicherheit</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Gesamtrate der UE, zusätzlich differenziert nach SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Gesamtrate der SUE, zusätzlich differenziert nach PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad 3 und 4 sowie UE mit Todesfolge, CTCAE-Grad 5), zusätzlich differenziert nach PT                                                                                                                                                                                                                                              | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | UESI, <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen (inklusive COVID-19)</li> <li>• Infektionen (exklusive COVID-19)</li> <li>• Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prellungen</li> <li>○ Hämorrhagie</li> </ul> </li> <li>• Neutropenie</li> <li>• Anämie</li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Vorhofflimmern und Vorhofflattern</li> </ul> | •     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zusätzlich differenziert nach PT                                                                                                                                                                                                                                                                                             | •     |
| <p>•: Endpunkt wurde in der Studie erhoben</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |

##### 4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen

| Studie                                                                                                                | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRUIN                                                                                                                 | <p>Das Gesamtüberleben (OS) wird in der Studie BRUIN ausgewertet als die Zeit von der ersten Einnahme von Pirtobrutinib bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Das OS wird zu allen Studienvisiten bis zum Ende der Behandlung erhoben und anschließend alle 3 Monate (<math>\pm 1</math> Monat) für weitere 2 Jahre in der Langzeitnachsbeobachtung.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Die Überlebensraten (<math>\geq 6</math>, <math>\geq 9</math>, <math>\geq 12</math> und <math>\geq 18</math> Monate nach Behandlungsbeginn) wurden deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Der Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Die ereignisfreie Rate mit 95%-KI wurde für ausgewählte Zeitpunkte (z. B. 6, 9, 12 und 18 Monate) nach der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Die Gründe für die Zensierung von Patienten sind Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.</p> <p><b><u>Auswertungspopulation</u></b></p> <p>Das OS wird auf Grundlage des PAS (Datenschnitte 31.01.2022 und 29.07.2022) sowie EAS (Datenschnitt 08.02.2023) ausgewertet.</p> |
| EAS: Efficacy Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PAS: Primary Analysis Set |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BRUIN                   | -                                     | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to Treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt (Abschnitt 4.2.4).

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Das Gesamtüberleben ist eindeutig zu bestimmen und wurde objektiv erhoben, daher kann eine Verzerrung durch das einarmige Studiendesign ausgeschlossen werden. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Insgesamt besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pirtobrutinib (N = 90)     |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| <b>Gesamtüberleben</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                            |
| <b>Überlebensstatus, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                            |
| Tot                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 30 (33,3)                  | 37 (41,1)                  |
| Zensiert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 60 (66,7)                  | 53 (58,9)                  |
| <b>Gründe für die Zensierung, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                            |
| Lebend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 44 (48,9)                  | 34 (37,8)                  |
| Studie abgebrochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 14 (15,6)                  | 19 (21,1)                  |
| Lost-to-Follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 (2,2)                    | 0 (0,0)                    |
| <b>Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | NE [14,75; NE]             | 23,49 (15,90; NE)          |
| <b>Überlebensrate, % [95%-KI]<sup>a,c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                            |
| ≥ 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 84,7 [75,1; 90,8]          | 84,7 [75,1; 90,8]          |
| ≥ 9 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 75,4 [64,4; 83,4]          | 75,6 [64,7; 83,6]          |
| ≥ 12 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 67,6 [55,7; 77,0]          | 69,1 [57,7; 78,0]          |
| ≥ 18 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 59,3 [46,1; 70,2]          | 59,0 [47,0; 69,1]          |
| <b>Mediane Beobachtungsdauer<sup>a</sup> (Monate)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 16,56                      | 23,52                      |
| KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PAS: Primary Analysis Set<br>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.<br>b: Das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.<br>c: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. |                            |                            |

Bis zum Datenschnitt am 31.01.2022 waren 30 Patienten (33,3%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Bis zum Datenschnitt vom 29.07.2022 verstarben 37 Patienten (41,1%) und das mediane Gesamtüberleben betrug 23,49 Monate (95%-KI: [15,90; NE]).

Für den Datenschnitt vom 31.01.2022 lag die 12-Monats-Überlebensrate bei 67,6% (95%-KI: [55,7; 77,0]), die 18-Monats-Überlebensrate bei 59,3% (95%-KI: [46,1; 70,2]).

Für den Datenschnitt vom 29.07.2022 lag die 12-Monats-Überlebensrate bei 69,1% (95%-KI: [57,7; 78,0]), die 18-Monats-Überlebensrate bei 59,0% (95%-KI: [47,0; 69,1]).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pirtobrutinib (Datenschnitt 08.02.2023) |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | EAS Kohorte 1<br>(N = 124)              | EAS Kohorte 7<br>(N = 28) |
| <b>Gesamtüberleben</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                         |                           |
| <b>Überlebensstatus, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                         |                           |
| Tot                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 54 (43,5)                               | 10 (35,7)                 |
| Zensiert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 70 (56,5)                               | 18 (64,3)                 |
| <b>Gründe für die Zensierung, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                         |                           |
| Lebend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 44 (35,5)                               | 7 (25,0)                  |
| Studie abgebrochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 26 (21,0)                               | 11 (39,3)                 |
| Lost-to-Follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0 (0,0)                                 | 0 (0,0)                   |
| <b>Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 23,46 [16,33; NE]                       | NE [9,86; NE]             |
| <b>Überlebensrate, % [95%-KI]<sup>a,c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                         |                           |
| ≥ 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 78,3 [62,6; 79,2]                       | 92,1 [72,1 98,0]          |
| ≥ 9 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 71,9 [64,4; 83,4]                       | 75,2 [52,8; 88,0]         |
| ≥ 12 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 65,3 [55,6; 73,3]                       | 70,5 [47,6; 84,8]         |
| ≥ 18 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 54,9 [44,9; 63,8]                       | 65,0 [41,6; 81,0]         |
| <b>Mediane Beobachtungsdauer<sup>a</sup> (Monate)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 22,34                                   | 18,83                     |
| EAS: Efficacy Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable);<br>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.<br>b: Das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.<br>c: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. |                                         |                           |

Bis zum Datenschnitt am 08.02.2023 waren in der Kohorte 1 im EAS 54 Patienten (43,5%) und in der Kohorte 7 im EAS 10 Patienten (35,7%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 23,46 Monate (Kohorte 1) und wurde in Kohorte 2 nicht erreicht. Die 12-Monats-Überlebensrate lag bei 65,3% (95%-KI: [55,6; 73,3], Kohorte 1) bzw. bei 70,5% (95%-KI: [47,6; 84,8], Kohorte 7), die 18-Monats-Überlebensrate bei 54,9% (95%-KI: [44,9; 63,8]).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-3 bis Abbildung 4-6 dargestellt.

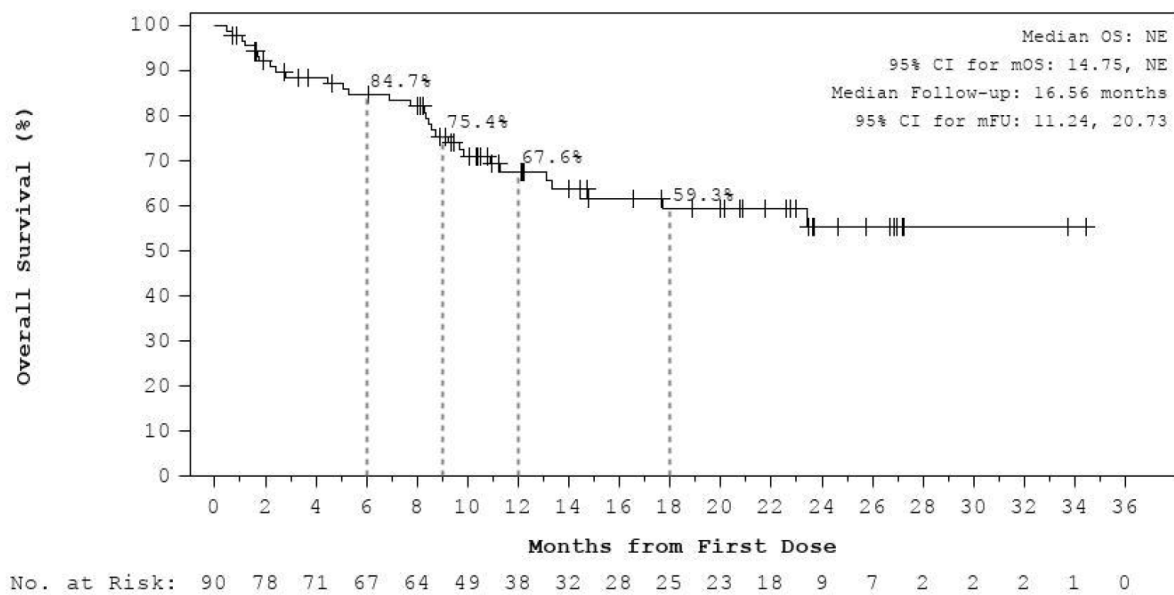


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS

CI: Konfidenzintervall (Confidence Intervall); mOS: Medianes Gesamtüberleben (Median Overall Survival); mFU: Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PAS: Primary Analysis Set

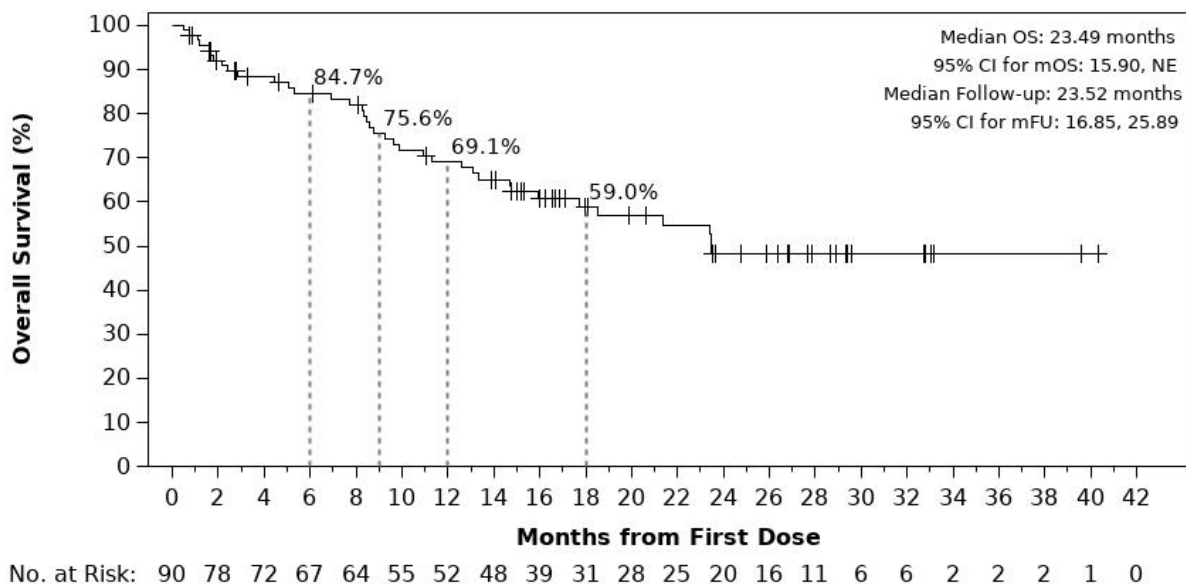


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) – PAS

CI: Konfidenzintervall (Confidence Intervall); mOS: Medianes Gesamtüberleben (Median Overall Survival); mFU: Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PAS: Primary Analysis Set

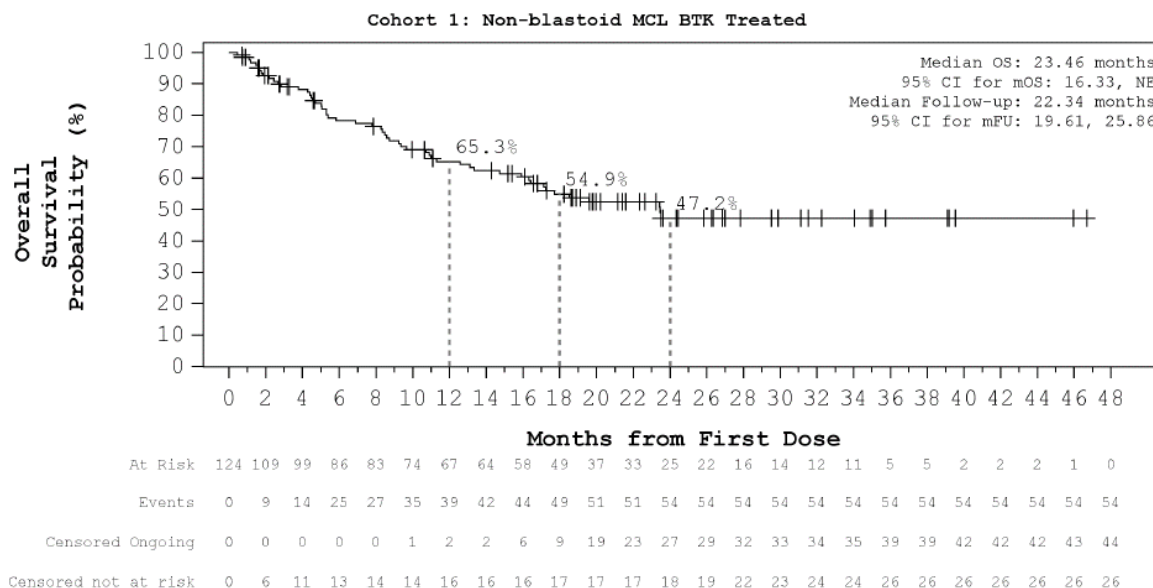


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS (Kohorte 1)

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CI: Konfidenzintervall (Confidence Intervall); EAS: Efficacy Analysis Set; MCL: Mantelzellymphom (Mantle Cell Lymphoma); mOS: Medianes Gesamtüberleben (Median Overall Survival); mFU: Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

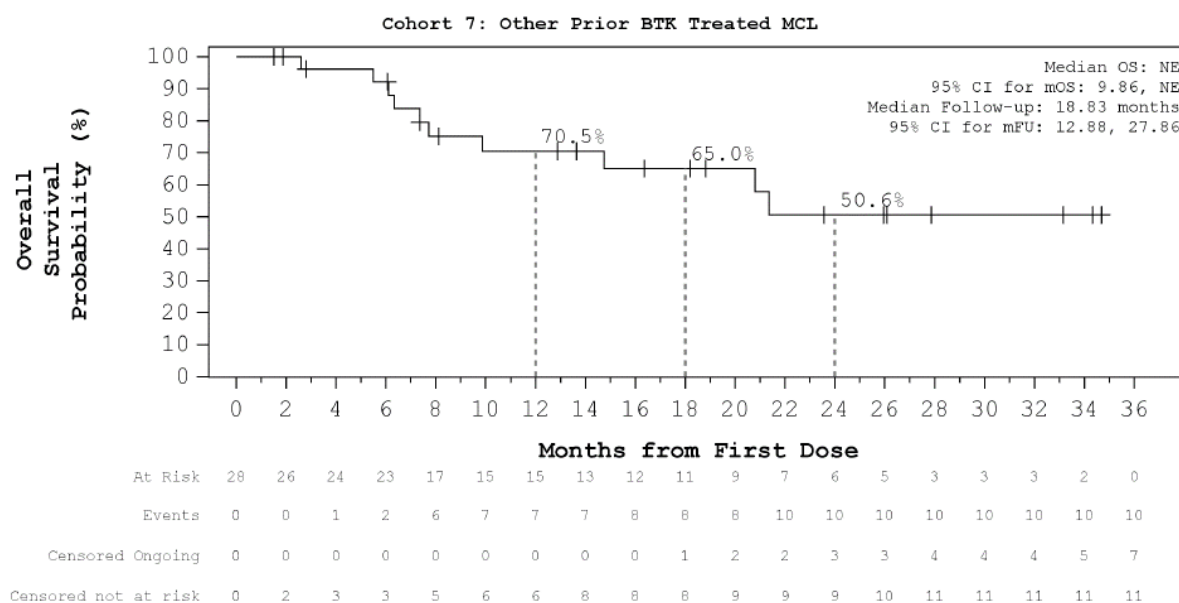


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS (Kohorte 7)

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CI: Konfidenzintervall (Confidence Intervall); EAS: Efficacy Analysis Set; MCL: Mantelzellymphom (Mantle Cell Lymphoma); mOS: Medianes Gesamtüberleben (Median Overall Survival); mFU: Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität – Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen (Studie BRUIN)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRUIN  | <p>Innerhalb des Tumoransprechens werden die folgenden Kategorien des Ansprechens unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR)</b></li> <li>• <b>Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)</b></li> <li>• <b>Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD)</b></li> <li>• <b>Progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD)</b></li> </ul> <p>Die Bewertung, ob ein CR, ein PR oder eine SD vorlag, wurde durch den Prüfarzt und durch ein IRC anhand der Lugano-Kriterien bestimmt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). Zusätzlich konnten Patienten im Sinne des Ansprechens auch als nicht bewertbar gezählt werden. Zum Datenschnitt 08.02.2023 wurde die Bewertung nur nach Prüfarzt durchgeführt.</p> <p><u>Bestes Gesamtansprechen</u></p> <p>Das <b>beste Gesamtansprechen (BOR)</b> wurde im Rahmen des Tumoransprechens erhoben und ist definiert als das beste Ansprechen, dass der Patient zwischen dem Therapiebeginn und dem dokumentierten Progress oder einer neuen Anti-Tumorthherapie erreicht hatte, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p><u>Gesamtansprechrare</u></p> <p>Zusätzlich wurde die <b>Gesamtansprechrare (ORR)</b> und die <b>Dauer des Therapieansprechens (DOR)</b> in der Studie BRUIN erhoben. Die ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die als BOR ein CR oder PR erreicht haben. Die DOR ist definiert als die Zeit von dem ersten definierten Ansprechen bis zum Krankheitsprogress oder dem Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die DOR wurde nur für Patienten erhoben, deren BOR ein CR oder PR war.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Darüber hinaus wurde in der Studie BRUIN die <b>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</b> und die <b>Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR)</b> erhoben. Die TTR ist definiert als die Zeit zwischen dem Therapiebeginn und dem ersten dokumentierten CR oder PR, je nachdem, was zuerst eintritt. Die TTR wurde nur für Patienten erhoben, die ein CR oder PR erreicht haben. Die TTBR war definiert als die Zeit von Therapiebeginn, bis zu dem Zeitpunkt, zu dem das BOR zuerst erreicht wurde.</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Radiologische Untersuchungen zur Bestimmung des Tumoransprechens finden zwischen den Therapiezyklen 2 und 12 alle 8 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) statt, beginnend mit Tag 1 des 3. Zyklus. Für 1 Jahr ab Zyklus 13 finden die Untersuchungen anschließend alle 12 Wochen (<math>\pm 2</math> Wochen) statt, beginnend mit Tag 1 des 13. Zyklus. Nach diesem Jahr wird das Tumoransprechen alle 6 Zyklen (<math>\pm 4</math> Wochen) sowie am Studienende (<math>\pm 7</math> Tage) erhoben. In der zweijährigen Langzeitbeobachtung nach der letzten Einnahme von Pirtobrutinib erfolgt die Erhebung des Ansprechens alle 3 Monate (<math>\pm 1</math> Monat).</p> <p>Die Erhebung des Ansprechens erfolgte mittels der radiologischen Verfahren PET-CT und CT. Patienten, die aufgrund einer Allergie gegen Kontrastmittel oder einer Niereninsuffizienz nicht per CT untersucht werden konnten, können stattdessen mittels MRT mit Gadolinium untersucht werden.</p> <p>Als Grundlage für die Auswertung der PET-CT-Ergebnisse, wurde die standardisierte Fünf-Punkte-Skala (5PS) nach Deauville verwendet. Ein radiologisch festgestelltes CR musste anschließend bei allen Patienten zusätzlich über Knochenmarksbiopsie und -aspiration, Ösophagogastrroduodenoskopie (EDG) und Koloskopie mit zufälligen segmentalen Biopsien bestätigt werden.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Das <b>BOR</b> wurde deskriptiv zusammengefasst, um die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten in jeder Antwortkategorie zu zeigen.</p> <p>Die <b>ORR</b> wurde auf der Grundlage des Anteils der Patienten mit einem BOR von CR oder PR geschätzt. Zudem wurden zweiseitige 95%-KI unter Verwendung der exakten Binomialverteilung nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Die <b>DOR</b> wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst. Der Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Die ereignisfreie Rate mit 95%-KI wurde für ausgewählte Zeitpunkte (z. B. 6, 9, 12 und 18 Monate) nach der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p><b>TTR</b> und <b>TTBR</b> wurden deskriptiv zusammengefasst, indem der Median, der Interquartilsbereich sowie die Minimal- und Maximalwerte berechnet wurden. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit TTR zu bestimmten Zeitpunkten, bestimmt im Verhältnis zum Datum der ersten Pirtobrutinib-Dosis, wurden tabellarisch erfasst.</p> <p>Die Gründe für die Zensurierung von Patienten sind Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.</p> <p><b><u>Auswertungspopulation</u></b></p> <p>Das Tumoransprechen wird auf Grundlage des PAS (Datenschnitte 31.01.2022 und 29.07.2022) sowie EAS (Datenschnitt 08.02.2023) ausgewertet.</p> |
| <p>5PS: Fünf-Punkte-Skala; BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CT: Computertomographie; DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); EAS: Efficacy Analysis Set; EDG: Ösophagogastrroduodenoskopie (Esophagogastrroduodenoscopy); KI: Konfidenzintervall; IRC: Unabhängiges Prüfungsausschuss (Independent Review Committee); MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PAS: Primary Analysis Set; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BRUIN                   | -                                     | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to Treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt (Abschnitt 4.2.4).

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Das Tumoransprechen wurde zur Minimierung subjektiver Einflüsse standardisiert anhand der Lugano-Kriterien beurteilt. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Insgesamt besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Bestes Gesamtansprechen (BOR)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für das beste Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS

| Endpunkt                                                | Pirtobrutinib (N = 90)  |           |                         |           |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
|                                                         | Datenschnitt 31.01.2022 |           | Datenschnitt 29.07.2022 |           |
|                                                         | IRC                     | Prüfarzt  | IRC                     | Prüfarzt  |
| <b>Bestes Gesamtansprechen (BOR)<sup>a</sup>, n (%)</b> |                         |           |                         |           |
| Vollständiges Ansprechen (CR)                           | 18 (20,0)               | 24 (26,7) | 17 (18,9)               | 25 (27,8) |
| Partielles Ansprechen (PR)                              | 34 (37,8)               | 23 (25,6) | 34 (37,8)               | 22 (24,4) |
| Stabile Erkrankung (SD)                                 | 14 (15,6)               | 13 (14,4) | 16 (17,8)               | 13 (14,4) |
| Progrediente Erkrankung (PD)                            | 15 (16,7)               | 21 (23,3) | 14 (15,6)               | 21 (23,3) |
| Nicht auswertbar                                        | 9 (10,0)                | 9 (10,0)  | 9 (10,0)                | 9 (10,0)  |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Pirtobrutinib (N = 90)  |          |                         |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Datenschnitt 31.01.2022 |          | Datenschnitt 29.07.2022 |          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | IRC                     | Prüfarzt | IRC                     | Prüfarzt |
| BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response);<br>IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl<br>der Patienten mit Ereignis; PAS: Primary Analysis Set; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles<br>Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease)<br>a: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien (6). |                         |          |                         |          |

Nach Einschätzung des IRC lag zum Datenschnitt vom 31.01.2022 als bestes Gesamtansprechen bei 18 Patienten (20,0%) ein vollständiges Ansprechen, bei 34 Patienten (37,8%) ein partielles Ansprechen und bei 14 Patienten (15,6%) eine stabile Erkrankung vor. Bei 15 Patienten (16,7%) lag eine progrediente Erkrankung vor und bei 9 Patienten (10,0%) wurde das beste Gesamtansprechen als nicht bewertbar eingestuft.

Zum Datenschnitt vom 29.07.2022 lag nach IRC Beurteilung als bestes Gesamtansprechen bei 17 Patienten (18,9%) ein vollständiges Ansprechen, bei 34 Patienten (37,8%) ein partielles Ansprechen und bei 16 Patienten (17,8%) eine stabile Erkrankung vor. Bei 14 Patienten (15,6%) lag eine progrediente Erkrankung vor und bei 9 Patienten (10,0%) wurde das beste Gesamtansprechen als nicht bewertbar eingestuft.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für das beste Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pirtobrutinib Datenschnitt 08.02.2023 |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EAS Kohorte 1 (N = 124)               | EAS Kohorte 7 (N = 28) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Prüfarzt <sup>a</sup>                 | Prüfarzt <sup>a</sup>  |
| <b>Bestes Gesamtansprechen (BOR)<sup>b</sup>, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                       |                        |
| Vollständiges Ansprechen (CR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 32 (25,8)                             | 5 (17,9)               |
| Partielles Ansprechen (PR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 29 (23,4)                             | 10 (35,7)              |
| Stabile Erkrankung (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 22 (17,7)                             | 3 (10,7)               |
| Progrediente Erkrankung (PD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 32 (25,8)                             | 8 (28,6)               |
| Nicht auswertbar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9 (7,3)                               | 2 (7,1)                |
| BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response);<br>EAS: Efficacy Analysis Set; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); N: Gesamtzahl der<br>Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease);<br>PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease)<br>a: Für den Datenschnitt 08.02.2023 wurde nur die Bewertung nach Prüfarzt im Studienbericht berichtet.<br>b: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien (6). |                                       |                        |

Nach Einschätzung des Prüfarztes lag zum Datenschnitt vom 08.02.2023 in Kohorte 1 als bestes Gesamtansprechen bei 32 Patienten (25,8%) ein vollständiges Ansprechen, bei 29 Patienten (23,4%) ein partielles Ansprechen und bei 22 Patienten (17,7%) eine stabile Erkrankung vor. Bei 32 Patienten (25,8%) lag eine progrediente Erkrankung vor und bei 9 Patienten (10,0%) wurde das beste Gesamtansprechen als nicht bewertbar eingestuft. In Kohorte 7 desselben Datenschnitts stellte der Prüfarzt bei 5 Patienten (17,9%) ein vollständiges Ansprechen, bei 10 Patienten (35,7%) ein partielles Ansprechen und bei 3 Patienten (10,7%) eine stabile

Erkrankung fest. Bei 8 Patienten (28,6%) lag eine progrediente Erkrankung vor und bei 2 Patienten (7,1%) wurde das beste Gesamtansprechen als nicht bewertbar eingestuft.

### Gesamtansprechrates (ORR)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Gesamtansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Pirtobrutinib (N = 90)    |                           |                           |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Datenschnitt 31.01.2022   |                           | Datenschnitt 29.07.2022   |                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IRC                       | Prüfarzt                  | IRC                       | Prüfarzt                  |
| <b>Gesamtansprechrates (CR + PR)<sup>a</sup>, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |                           |                           |                           |
| ORR<br>[95%-KI] <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 52 (57,8)<br>[46,9; 68,1] | 47 (52,2)<br>[41,4; 62,9] | 51 (56,7)<br>[45,8; 67,1] | 47 (52,2)<br>[41,4; 62,9] |
| CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EDG: Ösophagogastrroduodenoskopie (Esophagogastrroduodenoscopy); IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PAS: Primary Analysis Set; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)<br>a: Die Gesamtansprechrates (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestem Gesamtansprechen. Das Erreichen eines CR wurde mittels Knochenmarksbiopsie und -aspiration, EDG und Koloskopie mit zufälligen segmentalen Biopsien bestätigt.<br>b: Das 95%-KI wurde unter Verwendung der exakten Binomialverteilung nach der Clopper-Pearson Methode bestimmt. |                           |                           |                           |                           |

Die Gesamtansprechrates (ORR) (Anteil der Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.01.2022 bei 57,8% (95%-KI: [46,9; 68,1]) gemäß IRC.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 lag die Gesamtansprechrates (ORR) (Anteil der Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen) bei 56,7% (95%-KI: [45,8; 67,1]) gemäß IRC.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Gesamtansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Pirtobrutinib Datenschnitt 08.02.2023 |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | EAS Kohorte 1 (N = 124)               | EAS Kohorte 7 (N = 28)      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Prüfarzt <sup>a</sup>                 | Prüfarzt <sup>a</sup>       |
| <b>Gesamtansprechrates (CR + PR)<sup>b</sup>, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                       |                             |
| ORR<br>[95%-KI] <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 61 (49,2)<br>[40,11; 58,32]           | 15 (53,6)<br>[33,87; 72,49] |
| CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EDG: Ösophagogastrroduodenoskopie (Esophagogastrroduodenoscopy); EAS: Efficacy Analysis Set; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)<br>a: Für den Datenschnitt 08.02.2023 wurde nur die Bewertung nach Prüfarzt im Studienbericht berichtet.<br>b: Die Gesamtansprechrates (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestem Gesamtansprechen. Das Erreichen einer CR wurde mittels Knochenmarksbiopsie und -aspiration, EDG und Koloskopie mit zufälligen segmentalen Biopsien bestätigt.<br>c: Das 95%-KI wurde unter Verwendung der exakten Binomialverteilung nach der Clopper-Pearson Methode bestimmt. |                                       |                             |

Die Gesamtansprechrate (ORR) (Anteil der Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.02.2023 in Kohorte 1 des EAS bei 49,2% (95%-KI: [40,11; 58,32]) gemäß Prüfarzt. In Kohorte 7 des EAS desselben Datenschnitts lag die Gesamtansprechrate (ORR) bei 53,6% (95%-KI: [33,87; 72,49]) gemäß Prüfarzt.

### Dauer des Therapieansprechens

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS

| Endpunkt                                                      | Pirtobrutinib (N = 90)  |                        |                         |                         |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                               | Datenschnitt 31.01.2022 |                        | Datenschnitt 29.07.2022 |                         |
|                                                               | IRC                     | Prüfarzt               | IRC                     | Prüfarzt                |
| <b>Dauer des Therapieansprechens (DOR)</b>                    |                         |                        |                         |                         |
| Patienten mit Ansprechen <sup>a,b</sup> , n                   | 52                      | 47                     | 51                      | 47                      |
| <b>Status des Ansprechens<sup>c</sup>, n (%)</b>              |                         |                        |                         |                         |
| Progress                                                      | 15 (28,8)               | 17 (36,2)              | 18 (35,3)               | 19 (40,4)               |
| Tod (ohne vorherigen Progress)                                | 4 (7,7)                 | 6 (12,8)               | 5 (9,8)                 | 6 (12,8)                |
| <b>Zensiert n (%)</b>                                         | 33 (63,5)               | 24 (51,1)              | 28 (54,9)               | 22 (46,8)               |
| <b>Gründe für die Zensierung, n (%)</b>                       |                         |                        |                         |                         |
| Am Leben ohne Progress zum Zeitpunkt des Datenschnitts        | 18 (34,6)               | 15 (31,9)              | 11 (21,6)               | 14 (29,8)               |
| Anschließende Krebstherapie ohne Progress <sup>d</sup>        | 9 (17,3)                | 4 (8,5)                | 9 (17,6)                | 3 (6,4)                 |
| Progress oder Tod nach anschließender Krebstherapie           | 3 (5,8)                 | 2 (4,3)                | 5 (9,8)                 | 3 (6,4)                 |
| Abbruch der Studie ohne Progress oder Tod                     | 2 (3,8)                 | 2 (4,3)                | 2 (3,9)                 | 1 (2,1)                 |
| Tod oder Progress nach mind. 2 fehlenden Krankheitserhebungen | 1 (1,9)                 | 1 (2,1)                | 1 (2,0)                 | 1 (2,1)                 |
| <b>Mediane Beobachtungszeit<sup>e</sup> (Q1, Q3) (Monate)</b> | 11,93<br>(5,55; 20,34)  | 15,84<br>(7,39; 21,39) | 12,68<br>(5,78; 27,24)  | 18,00<br>(12,02; 26,02) |
| <b>Mediane DOR (Monate) [95%-KI]<sup>a,c,e,f</sup></b>        | 21,59<br>[7,46; NE]     | 11,93<br>[5,55; NE]    | 17,61<br>[7,29; 27,24]  | 11,93<br>[5,55; NE]     |
| <b>DOR-Rate, % [95%-KI]<sup>a,e,g</sup></b>                   |                         |                        |                         |                         |
| ≥ 6 Monate                                                    | 73,6<br>[58,0; 84,2]    | 65,4<br>[49,2; 77,5]   | 75,0<br>[59,2; 85,4]    | 63,0<br>[46,8; 75,5]    |
| ≥ 9 Monate                                                    | 57,1<br>[39,3; 71,5]    | 53,7<br>[37,0; 67,7]   | 61,1<br>[44,1; 74,3]    | 52,9<br>[36,9; 66,6]    |
| ≥ 12 Monate                                                   | 57,1<br>[39,3; 71,5]    | 47,0<br>[30,3; 62,0]   | 58,0<br>[41,0; 71,7]    | 47,6<br>[31,9; 61,8]    |
| ≥ 18 Monate                                                   | 52,4<br>[33,9; 67,9]    | 41,7<br>[24,5; 58,1]   | 44,6<br>[26,5; 61,2]    | 43,7<br>[27,7; 58,6]    |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Pirtobrutinib (N = 90)  |          |                         |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Datenschnitt 31.01.2022 |          | Datenschnitt 29.07.2022 |          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | IRC                     | Prüfarzt | IRC                     | Prüfarzt |
| BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response);<br>DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis;<br>NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PAS: Primary Analysis Set; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response);<br>Q1, Q3: 1./3. Quartil<br>a: Die DOR wurde nur für Patienten ausgewertet, die ein vollständiges (CR) oder partielles Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen erreichten.<br>b: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien (6).<br>c: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als BOR.<br>d: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress<br>e: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.<br>f: Der Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.<br>g: Das 95%-KI der Rate der DOR wurde unter Verwendung der Greenwood-Formel berechnet. |                         |          |                         |          |

Von den Patienten mit Ansprechen hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.01.2022 15 Patienten (28,8%) anschließend einen Krankheitsprogress, 4 Patienten (7,7%) waren ohne vorherigen Progress verstorben. Die Dauer des Therapieansprechens wurde für 33 Patienten (63,5%) zensiert, wovon der größte Anteil der Patienten (34,6%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben war.

Die mediane Dauer des Therapieansprechens (Median Duration of Response, mDOR) lag bei 21,59 Monaten (95%-KI: [7,46; NE]).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 hatten von den Patienten mit Ansprechen 18 Patienten (35,3%) anschließend einen Krankheitsprogress, 5 Patienten (9,8%) waren ohne vorherigen Progress verstorben. Die Dauer des Therapieansprechens wurde für 28 Patienten (54,9%) zensiert, wovon der größte Anteil der Patienten (21,6%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben war.

Die mDOR lag bei 17,61 Monaten (95%-KI: [7,29; 27,24]).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS

| Endpunkt                                         | Pirtobrutinib Datenschnitt 08.02.2023 |                        |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
|                                                  | EAS Kohorte 1 (N = 124)               | EAS Kohorte 7 (N = 28) |
|                                                  | Prüfarzt <sup>a</sup>                 | Prüfarzt <sup>a</sup>  |
| <b>Dauer des Therapieansprechens (DOR)</b>       |                                       |                        |
| Patienten mit Ansprechen <sup>b,c</sup> , n      | 61                                    | 15                     |
| <b>Status des Ansprechens<sup>d</sup>, n (%)</b> |                                       |                        |
| Progress                                         | 26 (42,6)                             | 9 (60,0)               |
| Tod (ohne vorherigen Progress)                   | 7 (11,5)                              | 1 (6,7)                |
| <b>Zensiert n (%)</b>                            | 28 (45,9)                             | 5 (33,3)               |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Pirtobrutinib Datenschnitt 08.02.2023 |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EAS Kohorte 1 (N = 124)               | EAS Kohorte 7 (N = 28)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Prüfarzt <sup>a</sup>                 | Prüfarzt <sup>a</sup>   |
| <b>Gründe für die Zensierung, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                         |
| Am Leben ohne Progress zum Zeitpunkt des Datenschnitts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 17 (27,9)                             | 4 (26,7)                |
| Anschließende Krebstherapie ohne Progress <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4 (6,6)                               | 0 (0,0)                 |
| Progress oder Tod nach anschließender Krebstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3 (4,9)                               | 0 (0,0)                 |
| Abbruch der Studie ohne Progress oder Tod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1 (1,6)                               | 1 (6,7)                 |
| Tod oder Progress nach mind. 2 fehlenden Krankheitserhebungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3 (4,9)                               | 0 (0,0)                 |
| <b>Mediane Beobachtungszeit<sup>f</sup> (Q1, Q3) (Monate)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 17,41<br>(9,13; 31,64)                | 14,85<br>(13,57; 22,37) |
| <b>Mediane DOR (Monate) [95%-KI]<sup>b,d,f,g</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 17,94<br>[6,47; 31,38]                | 4,63<br>[1,45; NE]      |
| <b>DOR-Rate, % [95%-KI]<sup>b,f,h</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                       |                         |
| ≥ 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 64,8<br>[50,9; 75,7]                  | 40,0<br>[16,5; 62,8]    |
| ≥ 9 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 57,2<br>[43,2; 69,0]                  | 40,0<br>[16,5; 62,8]    |
| ≥ 12 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 50,2<br>[35,9; 62,8]                  | 32,0<br>[10,9; 55,7]    |
| ≥ 18 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 46,3<br>[31,4; 59,9]                  | 32,0<br>[10,9; 55,7]    |
| <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); EAS: Efficacy Analysis Set; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Q1, Q3: 1./3. Quartil</p> <p>a: Für den Datenschnitt 08.02.2023 wurde nur die Bewertung nach Prüfarzt im Studienbericht berichtet.</p> <p>b: Die DOR wurde nur für Patienten ausgewertet, die ein vollständiges (CR) oder partielles Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen erreichten.</p> <p>c: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien (6).</p> <p>d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als BOR.</p> <p>e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress</p> <p>f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>g: Der Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>h: Das 95%-KI der Rate der DOR wurde unter Verwendung der Greenwood-Formel berechnet.</p> |                                       |                         |

Von den Patienten mit Ansprechen hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.02.2023 in Kohorte 1 des EAS nach Prüfarztbeurteilung 26 Patienten (42,6%) anschließend einen Krankheitsprogress, 7 Patienten (11,5%) waren ohne vorherigen Progress verstorben. Die Dauer des Therapieansprechens wurde für 28 Patienten (45,9%) zensiert, wovon der größte Anteil der Patienten (27,9%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten

Krankheitsprogress am Leben war. In Kohorte 7 des EAS hatten 60% der Patienten mit Ansprechen einen anschließenden Progress. Ein Patient starb ohne vorherigen Progress. Die Dauer des Therapieansprechens wurde für 33,3% der Patienten zensiert.

Die mediane Dauer des Therapieansprechens lag bei 17,94 Monaten (95%-KI: [6,47; 31,38]), in Kohorte 1. In Kohorte 7 lag die mediane Dauer des Therapieansprechens bei 4,63 Monaten (95%-KI: [1,45; NE]).

Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-10 zeigen die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der Dauer des Therapieansprechens.

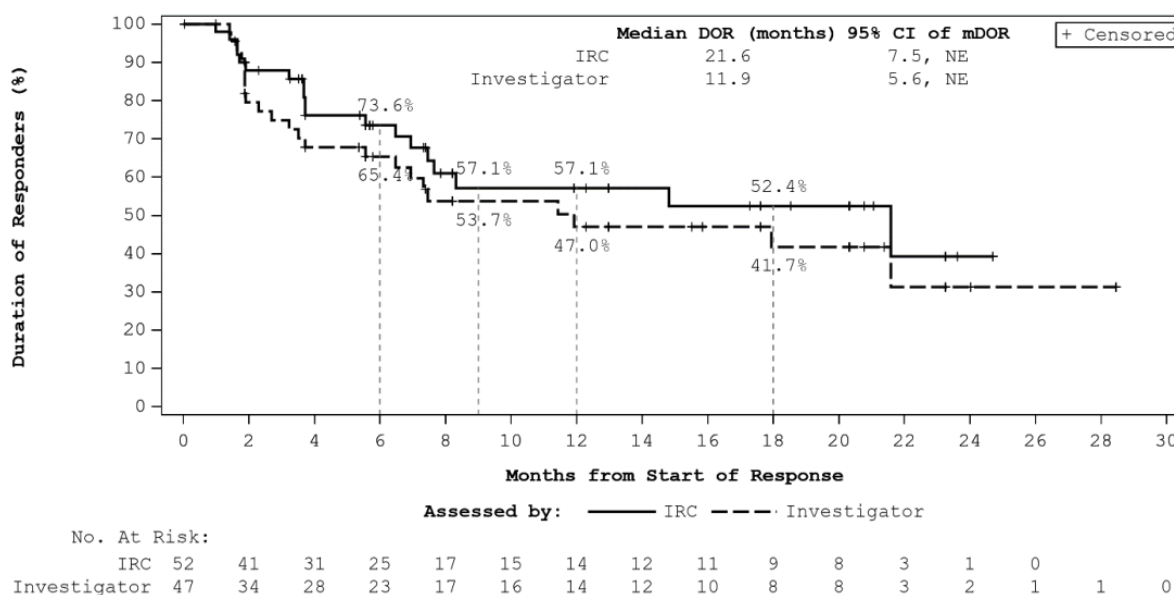


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Patienten mit CR oder PR im PAS

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response) IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); mDOR: Mediane Dauer des Ansprechens (Median Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PAS: Primary Analysis Set; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)

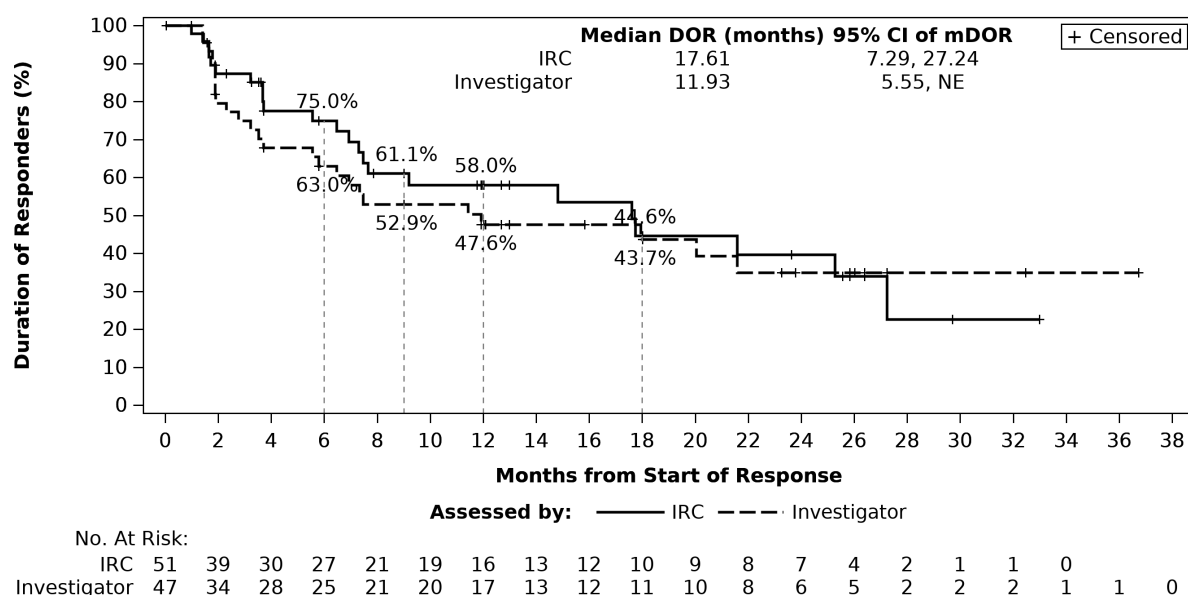


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) – Patienten mit CR oder PR im PAS

CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response) IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); mDOR: Mediane Dauer des Ansprechens (Median Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PAS: Primary Analysis Set; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)

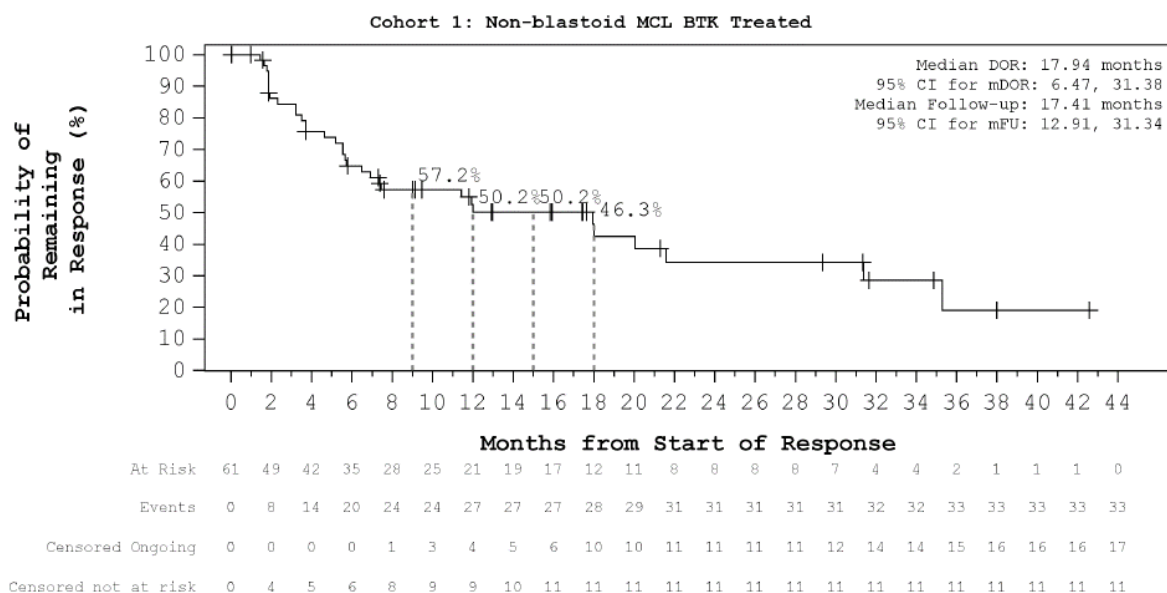


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – Patienten mit CR oder PR im EAS (Kohorte 1)

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); EAS: Efficacy Analysis Set; IRC: Unabhängiges

Prüfkomitee (Independent Review Committee); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); mDOR: Mediane Dauer des Ansprechens (Median Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)

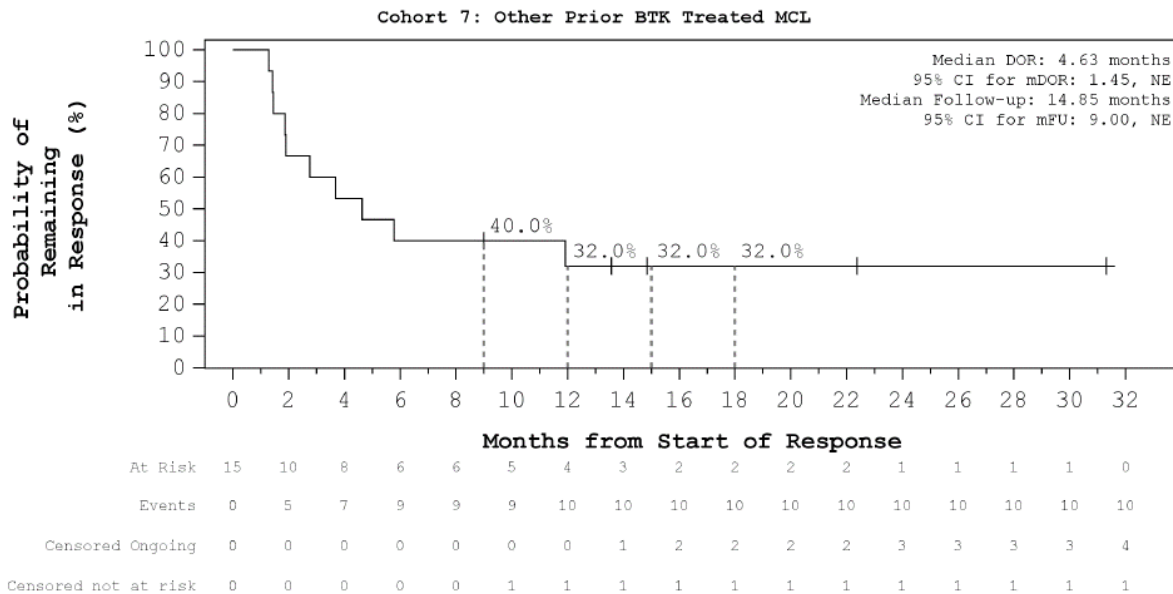


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – Patienten mit CR oder PR im EAS (Kohorte 7)

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CI: Konfidenzintervall; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); EAS: Efficacy Analysis Set; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); mDOR: Mediane Dauer des Ansprechens (Median Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)

## Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS

| Endpunkt                                    | Pirtobrutinib (N = 90)  |            |                         |            |
|---------------------------------------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|
|                                             | Datenschnitt 31.01.2022 |            | Datenschnitt 29.07.2022 |            |
|                                             | IRC                     | Prüfarzt   | IRC                     | Prüfarzt   |
| <b>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</b>        |                         |            |                         |            |
| Patienten mit Ansprechen <sup>a,b</sup> , n | 52                      | 47         | 51                      | 47         |
| Mediane TTR (Monate) <sup>c,d</sup>         | 1,84                    | 1,87       | 1,84                    | 1,87       |
| Q1; Q3                                      | 1,84; 1,87              | 1,84; 1,94 | 1,84; 1,87              | 1,84; 1,94 |
| Min; Max                                    | 1,0; 7,5                | 0,4; 6,0   | 1,0; 7,5                | 0,4; 6,0   |
| TTR nach Kategorien <sup>c,d</sup> , n (%)  |                         |            |                         |            |
| < 2 Monate                                  | 43 (82,7)               | 36 (76,6)  | 41 (80,4)               | 36 (76,6)  |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pirtobrutinib (N = 90)  |            |                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Datenschnitt 31.01.2022 |            | Datenschnitt 29.07.2022 |            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | IRC                     | Prüfarzt   | IRC                     | Prüfarzt   |
| 2 bis < 4 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6 (11,5)                | 8 (17,0)   | 6 (11,8)                | 8 (17,0)   |
| 4 bis < 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2 (3,8)                 | 3 (6,4)    | 3 (5,9)                 | 3 (6,4)    |
| ≥ 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 (1,9)                 | 0 (0,0)    | 1 (2,0)                 | 0 (0,0)    |
| <b>Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |            |                         |            |
| Patienten mit Ansprechen <sup>a,b</sup> , n                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 52                      | 47         | 51                      | 47         |
| Mediane TTBR (Monate) <sup>c,e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1,87                    | 1,87       | 1,87                    | 1,87       |
| Q1; Q3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,84; 2,05              | 1,84; 3,71 | 1,84; 2,23              | 1,84; 3,71 |
| Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,0; 16,5               | 0,4; 15,6  | 1,0; 16,4               | 0,4; 38,4  |
| TTBR nach Kategorien <sup>c,e</sup> , n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |            |                         |            |
| < 2 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 38 (73,1)               | 29 (61,7)  | 36 (70,6)               | 28 (59,6)  |
| 2 bis < 4 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 7 (13,5)                | 8 (17,0)   | 8 (15,7)                | 8 (17,0)   |
| 4 bis < 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3 (5,8)                 | 6 (12,8)   | 3 (5,9)                 | 6 (12,8)   |
| ≥ 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4 (7,7)                 | 4 (8,5)    | 4 (7,8)                 | 5 (10,6)   |
| BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response);<br>IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der<br>Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PAS: Primary Analysis Set; PR: Partielles Ansprechen<br>(Partial Response); Q1, Q3: 1./3. Quartil; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response); TTR: Zeit bis<br>zum Ansprechen (Time to Response)<br>a: TTR und TTBR wurde nur für Patienten ausgewertet, die ein vollständiges (CR) oder ein partielles Ansprechen (PR) als<br>BOR erreichten.<br>b: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien (6).<br>c: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen<br>(PR) als BOR.<br>d: Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Anzahl der Monate, die zwischen dem Datum der ersten Pirtobrutinib-<br>Dosis und der ersten Dokumentation des Gesamtansprechens (CR oder PR, je nachdem, was früher eintritt) vergangen sind.<br>e: Die Zeit bis zum besten Ansprechen ist definiert als die Anzahl der Monate, die zwischen dem Datum der ersten Dosis<br>von Pirtobrutinib und der ersten Dokumentation von CR (wenn das BOR des Patienten CR ist) oder PR (wenn das BOR des<br>Patienten PR ist) vergangen sind. |                         |            |                         |            |

Zum Datenschnitt vom 31.01.2022 hatten gemäß IRC von den Patienten mit Ansprechen 43 Patienten (82,7%) innerhalb von 2 Monaten auf die Behandlung mit Pirtobrutinib angesprochen, nach 2 bis < 4 Monaten hatten 6 weitere Patienten (11,5%) ein Ansprechen. Nach 4 bis 6 Monaten hatten weitere 2 Patienten (3,8%) auf die Behandlung angesprochen und bei einem weiteren Patienten (1,9%) trat das Ansprechen nach mehr als 6 Monaten ein. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,84 Monate.

Das beste Ansprechen wurde von 38 Patienten (73,1%) innerhalb von 2 Monaten erreicht, nach 2 bis < 4 Monaten hatten 7 weitere Patienten (13,5%) ihr bestes Ansprechen erreicht. Nach 4 bis 6 Monaten hatten weitere 3 Patienten (5,8%) das beste Ansprechen nach der Behandlung mit Pirtobrutinib erreicht und 4 Patienten (7,7%) erreichten das beste Ansprechen nach mehr als 6 Monaten. Die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen betrug 1,87 Monate.

Gemäß IRC hatten zum Datenschnitt vom 29.07.2022 von den Patienten mit Ansprechen 41 Patienten (80,4%) innerhalb von 2 Monaten auf die Behandlung mit Pirtobrutinib

angesprochen, nach 2 bis < 4 Monaten hatten 6 weitere Patienten (11,8%) ein Ansprechen. Nach 4 bis 6 Monaten hatten weitere 3 Patienten (5,9%) auf die Behandlung angesprochen und bei einem weiteren Patienten (2,0%) trat das Ansprechen nach mehr als 6 Monaten ein. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,84 Monate.

Das beste Ansprechen wurde von 36 Patienten (70,6%) innerhalb von 2 Monaten erreicht, nach 2 bis < 4 Monaten hatten 8 weitere Patienten (15,7%) ihr bestes Ansprechen erreicht. Nach 4 bis 6 Monaten hatten weitere 3 Patienten (5,9%) das beste Ansprechen nach der Behandlung mit Pirtobrutinib erreicht und 4 Patienten (7,8%) erreichten das beste Ansprechen nach mehr als 6 Monaten. Die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen betrug 1,87 Monate.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS

| Endpunkt                                     | Pirtobrutinib Datenschnitt 08.02.2023 |                        |
|----------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
|                                              | EAS Kohorte 1 (N = 124)               | EAS Kohorte 7 (N = 28) |
|                                              | Prüfarzt <sup>a</sup>                 | Prüfarzt <sup>a</sup>  |
| <b>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</b>         |                                       |                        |
| Patienten mit Ansprechen <sup>b,c</sup> , n  | 61                                    | 15                     |
| Mediane TTR (Monate) <sup>d,e</sup>          | 1,87                                  | 1,84                   |
| Q1; Q3                                       | 1,84; 1,91                            | 1,77; 1,87             |
| Min; Max                                     | 0,4; 6,0                              | 1,6; 5,4               |
| TTR nach Kategorien <sup>d,e</sup> , n (%)   |                                       |                        |
| < 2 Monate                                   | 48 (78,7)                             | 13 (86,7)              |
| 2 bis < 4 Monate                             | 11 (18,0)                             | 0 (0,0)                |
| 4 bis < 6 Monate                             | 2 (3,3)                               | 2 (13,3)               |
| ≥ 6 Monate                                   | 0 (0,0)                               | 0 (0,0)                |
| <b>Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR)</b> |                                       |                        |
| Patienten mit Ansprechen <sup>b,c</sup> , n  | 61                                    | 15                     |
| Mediane TTBR (Monate) <sup>d,f</sup>         | 1,87                                  | 1,84                   |
| Q1; Q3                                       | 1,84; 3,71                            | 1,77; 1,94             |
| Min; Max                                     | 0,4; 38,4                             | 1,6; 5,4               |
| TTBR nach Kategorien <sup>d,f</sup> , n (%)  |                                       |                        |
| < 2 Monate                                   | 35 (57,4)                             | 12 (80,0)              |
| 2 bis < 4 Monate                             | 12 (19,7)                             | 1 (6,7)                |
| 4 bis < 6 Monate                             | 6 (9,8)                               | 2 (13,3)               |
| ≥ 6 Monate                                   | 8 (13,1)                              | 0 (0,0)                |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Pirtobrutinib Datenschnitt 08.02.2023 |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | EAS Kohorte 1 (N = 124)               | EAS Kohorte 7 (N = 28) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Prüfarzt <sup>a</sup>                 | Prüfarzt <sup>a</sup>  |
| <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EAS: Efficacy Analysis Set; IRC: Unabhängiges Prüfungsausschuss (Independent Review Committee); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Q1, Q3: 1./3. Quartil; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)</p> <p>a: Für den Datenschnitt 08.02.2023 wurde nur die Bewertung nach Prüfarzt im Studienbericht berichtet.</p> <p>b: TTR und TTBR wurde nur für Patienten ausgewertet, die ein vollständiges (CR) oder ein partielles Ansprechen (PR) als BOR erreichten.</p> <p>c: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien (6).</p> <p>d: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als BOR.</p> <p>e: Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Anzahl der Monate, die zwischen dem Datum der ersten Pirtobrutinib-Dosis und der ersten Dokumentation des Gesamtansprechens (CR oder PR, je nachdem, was früher eintritt) vergangen sind.</p> <p>f: Die Zeit bis zum besten Ansprechen ist definiert als die Anzahl der Monate, die zwischen dem Datum der ersten Dosis von Pirtobrutinib und der ersten Dokumentation von CR (wenn das BOR des Patienten CR ist) oder PR (wenn das BOR des Patienten PR ist) vergangen sind.</p> |                                       |                        |

Zum Datenschnitt vom 08.02.2023 hatten gemäß Prüfarzt in Kohorte 1 des EAS von den Patienten mit Ansprechen 48 Patienten (78,7%) innerhalb von 2 Monaten auf die Behandlung mit Pirtobrutinib angesprochen, nach 2 bis < 4 Monaten hatten 11 weitere Patienten (18,0%) ein Ansprechen. Nach 4 bis 6 Monaten hatten weitere 2 Patienten (3,3%) auf die Behandlung angesprochen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,87 Monate.

Das beste Ansprechen wurde in Kohorte 1 gemäß Prüfarzt von 35 Patienten (57,4%) innerhalb von 2 Monaten erreicht, nach 2 bis < 4 Monaten hatten 12 weitere Patienten (19,7%) ihr bestes Ansprechen erreicht. Nach 4 bis 6 Monaten hatten weitere 6 Patienten (9,8%) das beste Ansprechen nach der Behandlung mit Pirtobrutinib erreicht und 8 Patienten (13,1%) erreichten das beste Ansprechen nach mehr als 6 Monaten. Die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen betrug 1,87 Monate.

In Kohorte 7 des EAS hatten gemäß Prüfarzt von den Patienten mit Ansprechen 13 Patienten (86,7%) innerhalb von 2 Monaten auf die Behandlung mit Pirtobrutinib angesprochen. Nach 4 bis 6 Monaten hatten weitere 2 Patienten (13,3%) auf die Behandlung angesprochen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,84 Monate.

Das beste Ansprechen wurde in Kohorte 7 gemäß Prüfarzt von 12 Patienten (80,0%) innerhalb von 2 Monaten erreicht, nach 2 bis < 4 Monaten hatte ein weiterer Patient (6,7%) das beste Ansprechen erreicht. Nach 4 bis 6 Monaten hatten weitere 2 Patienten (13,3%) das beste Ansprechen nach der Behandlung mit Pirtobrutinib erreicht. Die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen betrug 1,84 Monate.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3 Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens – weitere Untersuchungen (Studie BRUIN)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRUIN  | <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie BRUIN definiert als die Zeit von der ersten Einnahme von Pirtobrutinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Radiologische Untersuchungen zur Bestimmung des Tumoransprechens finden zwischen den Therapiezyklen 2 und 12 alle 8 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) statt, beginnend mit Tag 1 des 3. Zyklus. Für ein Jahr ab Zyklus 13 finden die Untersuchungen anschließend alle 12 Wochen (<math>\pm 2</math> Wochen) statt, beginnend mit Tag 1 des 13. Zyklus. Nach diesem Jahr wird das Tumoransprechen alle 6 Zyklen (<math>\pm 4</math> Wochen) sowie am Studienende (<math>\pm 7</math> Tage) erhoben. In der zweijährigen Langzeitbeobachtung nach der letzten Einnahme von Pirtobrutinib erfolgte die Erhebung des Ansprechens alle 3 Monate (<math>\pm 1</math> Monat).</p> <p>Das Vorliegen einer Krankheitsprogression wird in der Studie einerseits durch den Prüfarzt und andererseits durch das IRC anhand der Lugano-Kriterien bestimmt und erfolgte mittels der radiologischen Verfahren PET-CT und CT. Patienten, die aufgrund einer Allergie gegen Kontrastmittel oder einer Niereninsuffizienz nicht per CT untersucht werden konnten, wurden stattdessen mittels MRT mit Gadolinium untersucht.</p> <p>Zum Datenschnitt 08.02.2023 wurde die Bewertung nur nach Prüfarzt durchgeführt.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Die Rate des progressionsfreien Überlebens (<math>\geq 6</math>, <math>\geq 9</math>, <math>\geq 12</math> und <math>\geq 18</math> Monate nach Behandlungsbeginn) wurden deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Der Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Die ereignisfreie Rate mit 95%-KI wurde für ausgewählte Zeitpunkte (z. B. 6, 9, 12 und 18 Monate) nach der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Die Gründe für die Zensierung von Patienten sind Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.</p> <p><b><u>Auswertungspopulation</u></b></p> <p>Das PFS wird auf Grundlage des PAS (Datenschnitte 31.01.2022 und 29.07.2022) sowie EAS (Datenschnitt 08.02.2023) ausgewertet.</p> <p>CT: Computertomographie; EAS: Efficacy Analysis Set; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; PAS: Primary Analysis Set; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)</p> |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Progressionsfreie Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BRUIN                   | -                                     | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to Treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt (Abschnitt 4.2.4).

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Das progressionsfreie Überleben wurde zur Minimierung subjektiver Einflüsse standardisiert anhand der Lugano-Kriterien beurteilt. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Insgesamt besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – PAS

| Endpunkt                                     | Pirtobrutinib (N = 90)  |           |                         |           |
|----------------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
|                                              | Datenschnitt 31.01.2022 |           | Datenschnitt 29.07.2022 |           |
|                                              | IRC                     | Prüfarzt  | IRC                     | Prüfarzt  |
| <b>Progressionsfreies Überleben</b>          |                         |           |                         |           |
| <b>Progressionsstatus<sup>a</sup>, n (%)</b> |                         |           |                         |           |
| Progress                                     | 35 (38,9)               | 46 (51,1) | 39 (43,3)               | 48 (53,3) |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pirtobrutinib (N = 90)  |                        |                         |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Datenschnitt 31.01.2022 |                        | Datenschnitt 29.07.2022 |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | IRC                     | Prüfarzt               | IRC                     | Prüfarzt               |
| Tod (ohne vorherigen Progress)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 10 (11,1)               | 11 (12,2)              | 11 (12,2)               | 11 (12,2)              |
| Zensiert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 45 (50,0)               | 33 (36,7)              | 40 (44,4)               | 31 (34,4)              |
| <b>Gründe für die Zensierung, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |                        |                         |                        |
| Am Leben ohne Progression <sup>b</sup> zum oder vor dem Datenschnitt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 18 (20,0)               | 15 (16,7)              | 11 (12,2)               | 14 (15,6)              |
| Nachfolgenden Anti-Tumorthérapie ohne dokumentierte Progression <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9 (10,0)                | 4 (4,4)                | 9 (10,0)                | 3 (3,3)                |
| Dokumentierte Progression oder verstorben nach nachfolgender Anti-Tumorthérapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 7 (7,8)                 | 6 (6,7)                | 10 (11,1)               | 7 (7,8)                |
| Abbruch der Studie ohne Progression <sup>b</sup> oder ohne verstorben zu sein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7 (7,8)                 | 6 (6,7)                | 7 (7,8)                 | 5 (5,6)                |
| Progression oder Tod unmittelbar nach mindestens zwei aufeinanderfolgend versäumten Studienvisiten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4 (4,4)                 | 2 (2,2)                | 3 (3,3)                 | 2 (2,2)                |
| <b>Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]<sup>c,d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7,36<br>[5,32; 12,45]   | 5,32<br>[3,71; 7,62]   | 7,36<br>[5,32; 13,34]   | 5,32<br>[3,71; 7,62]   |
| <b>Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]<sup>c,e</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |                        |                         |                        |
| ≥ 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 51,9<br>[39,8; 62,7]    | 44,1<br>[32,9; 54,7]   | 51,7<br>[39,5; 62,6]    | 44,1<br>[32,9; 54,7]   |
| ≥ 9 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 44,7<br>[32,5; 56,1]    | 35,1<br>[24,5; 45,9]   | 44,8<br>[32,6; 56,2]    | 34,2<br>[23,8; 44,9]   |
| ≥ 12 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 40,0<br>[27,7; 52,0]    | 31,6<br>[21,2; 42,5]   | 39,4<br>[27,5; 51,0]    | 31,4<br>[21,3; 42,0]   |
| ≥ 18 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 34,4<br>[21,9; 47,1]    | 27,6<br>[17,5; 38,7]   | 34,6<br>[22,6; 46,8]    | 28,2<br>[18,4; 38,7]   |
| <b>Mediane Beobachtungsdauer<sup>c</sup> (Q1, Q3) (Monate)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9,23<br>(5,03; 22,11)   | 14,82<br>(7,36; 22,18) | 13,77<br>(4,76; 27,63)  | 19,45<br>(9,66; 27,86) |
| IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PAS: Primary Analysis Set; Q1, Q3: 1./3. Quartil<br>a: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien (6).<br>b: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.<br>c: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.<br>d: Der Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.<br>e: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood-Formel berechnet. |                         |                        |                         |                        |

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.01.2022 war bei 35 Patienten (38,9%) ein Krankheitsprogress aufgetreten; es verstarben 10 Patienten (11,1%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 45 Patienten (50,0%) zensiert; die Mehrheit dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7,36 Monate (95%-KI: [5,32; 12,45]).

Die 12-Monats-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 40,0% (95%-KI: [27,7; 52,0]), die 18-Monats-Rate lag bei 34,4% (95%-KI: [21,9; 47,1])

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 war bei 39 Patienten (43,3%) ein Krankheitsprogress aufgetreten; es verstarben 11 Patienten (12,2%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 40 Patienten (44,4%) zensiert; die Mehrheit dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7,36 Monate (95%-KI: [5,32; 13,34]).

Die 12-Monats-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 39,4% (95%-KI: [27,5; 51,0]), die 18-Monats-Rate lag bei 34,6% (95%-KI: [22,6; 46,8])

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS

| Endpunkt                                                                                           | Pirtobrutinib Datenschnitt 08.02.2023 |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                    | EAS Kohorte 1 (N = 124)               | EAS Kohorte 7 (N = 28) |
|                                                                                                    | Prüfarzt <sup>a</sup>                 | Prüfarzt <sup>a</sup>  |
| <b>Progressionsfreies Überleben</b>                                                                |                                       |                        |
| <b>Progressionsstatus<sup>b</sup>, n (%)</b>                                                       |                                       |                        |
| Progress                                                                                           | 71 (57,3)                             | 19 (67,9)              |
| Tod (ohne vorherigen Progress)                                                                     | 12 (9,7)                              | 1 (3,6)                |
| Zensiert                                                                                           | 41 (33,1)                             | 8 (28,6)               |
| <b>Gründe für die Zensierung, n (%)</b>                                                            |                                       |                        |
| Am Leben ohne Progression <sup>c</sup> zum oder vor dem Datenschnitt                               | 18 (14,5)                             | 4 (14,3)               |
| Nachfolgenden Anti-Tumorthérapie ohne dokumentierte Progression <sup>c</sup>                       | 5 (4,0)                               | 1 (3,6)                |
| Dokumentierte Progression oder verstorben nach nachfolgender Anti-Tumorthérapie                    | 7 (5,6)                               | 0 (0,0)                |
| Abbruch der Studie ohne Progression <sup>c</sup> oder ohne verstorben zu sein                      | 7 (5,6)                               | 3 (10,7)               |
| Progression oder Tod unmittelbar nach mindestens zwei aufeinanderfolgend versäumten Studienvisiten | 4 (3,2)                               | 0 (0,0)                |
| <b>Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]<sup>d,e</sup></b>                       | 5,52<br>[3,81; 7,36]                  | 3,68<br>[1,87; 7,29]   |
| <b>Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]<sup>d,f</sup></b>                            |                                       |                        |
| ≥ 6 Monate                                                                                         | 46,3<br>[36,8; 55,2]                  | 37,1<br>[19,0; 55,3]   |
| ≥ 9 Monate                                                                                         | 36,5<br>[27,5; 45,5]                  | 24,7<br>[10,2; 42,6]   |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pirtobrutinib Datenschnitt 08.02.2023 |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EAS Kohorte 1 (N = 124)               | EAS Kohorte 7 (N = 28)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Prüfarzt <sup>a</sup>                 | Prüfarzt <sup>a</sup>   |
| ≥ 12 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 34,4<br>[25,5; 43,4]                  | 24,7<br>[10,2; 42,6]    |
| ≥ 18 Monat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 29,2<br>[20,5; 38,3]                  | 19,8<br>[6,8; 37,6]     |
| <b>Mediane Beobachtungsdauer<sup>c</sup> (Q1, Q3) (Monate)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 16,85<br>(9,43; 33,15)                | 16,59<br>(10,61; 27,70) |
| EAS: Efficacy Analysis Set; IRC: Unabhängiges Prüfungsausschuss (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall;<br>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable);<br>Q1, Q3: 1./3. Quartil<br>a: Für den Datenschnitt 08.02.2023 wurde nur die Bewertung nach Prüfarzt im Studienbericht berichtet.<br>b: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien (6).<br>c: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.<br>d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.<br>e: Der Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.<br>f: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood-Formel berechnet. |                                       |                         |

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.02.2023 war in Kohorte 1 des EAS gemäß Prüfarzt bei 71 Patienten (57,3%) ein Krankheitsprogress aufgetreten; es verstarben 12 Patienten (9,7%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 41 Patienten (33,1%) zensiert; die Mehrheit dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,52 Monate (95%-KI: [3,81; 7,36]).

Die 12-Monats-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 34,4% (95%-KI: [25,5; 43,4]), die 18-Monats-Rate lag bei 29,2% (95%-KI: [20,5; 38,3]).

In Kohorte 7 war gemäß Prüfarzt bei 19 Patienten (67,9%) ein Krankheitsprogress aufgetreten. Ein Patient (3,6%) starb ohne vorherigen Progress. Das progressionsfreie Überleben von 8 Patienten (28,6%) wurde zensiert, die Mehrheit dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 3,68 Monate (95%-KI: [1,87; 7,29]).

Die 12-Monats-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 24,7% (95%-KI: [10,2; 42,6]), die 18-Monats-Rate lag bei 19,8% (95%-KI: [6,8; 37,6]).

In Abbildung 4-11 bis Abbildung 4-14 sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

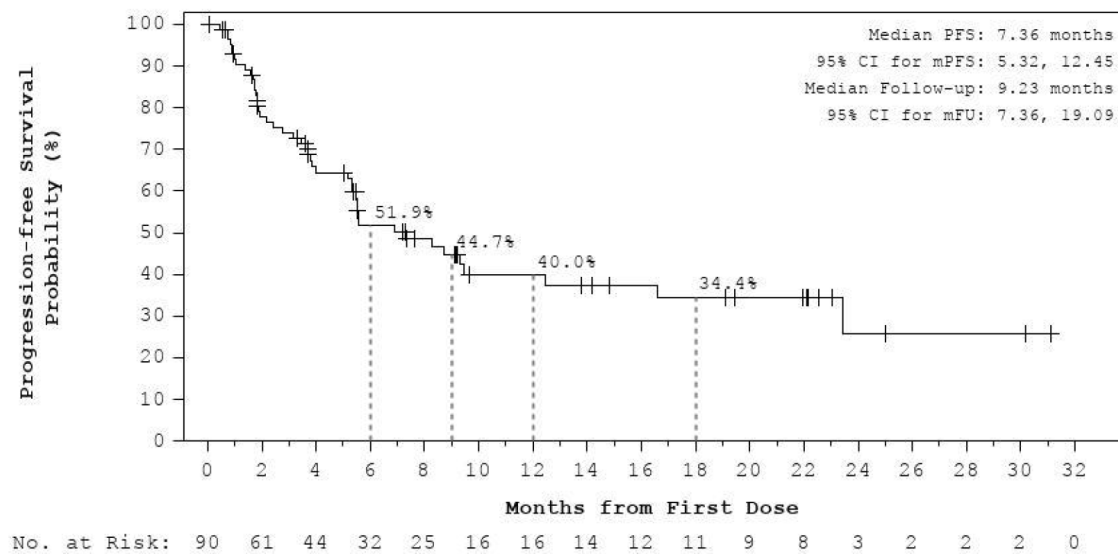


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS

CI: Konfidenzintervall (Confidence Intervall); mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben (Median Progression Free Survival); mFU: Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PAS: Primary Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

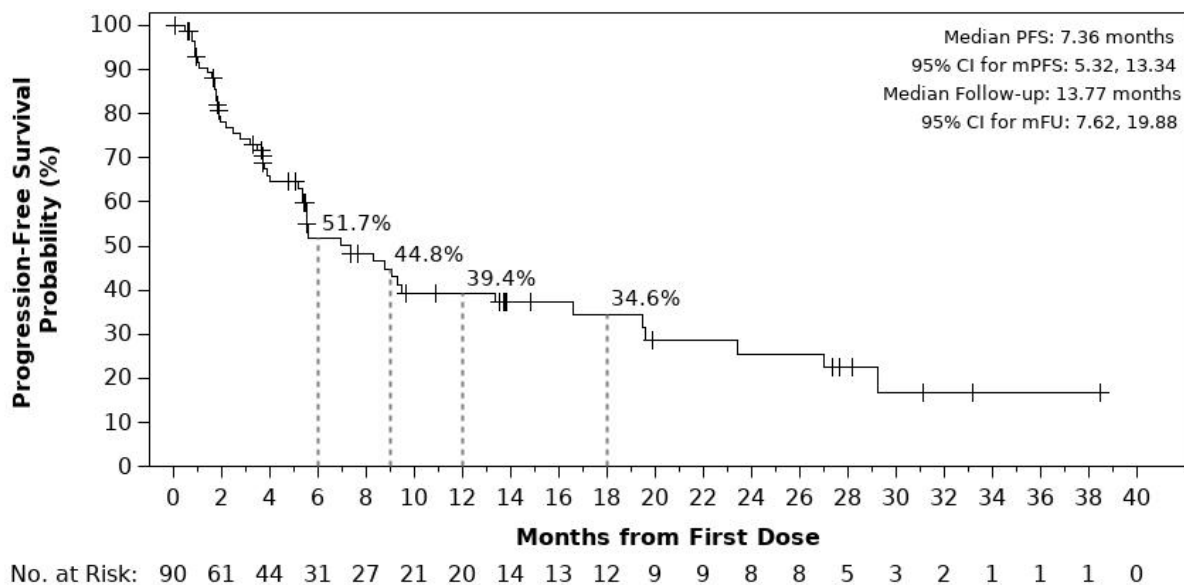


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) – PAS

CI: Konfidenzintervall (Confidence Intervall); mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben (Median Progression Free Survival); mFU: Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up); PAS: Primary Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

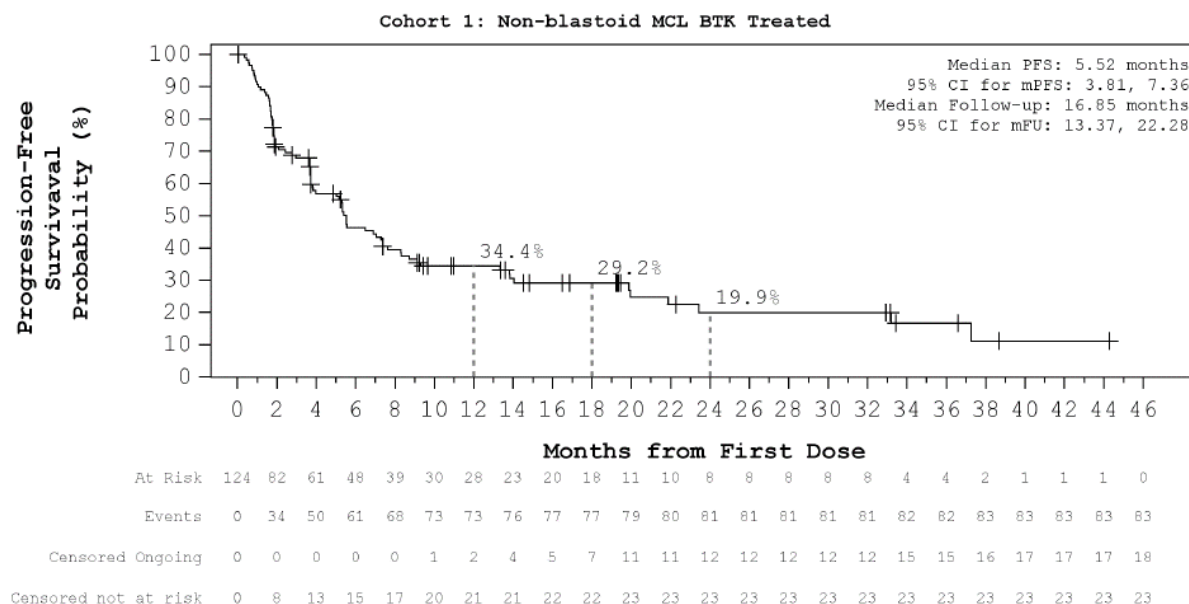


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS (Kohorte 1)

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CI: Konfidenzintervall (Confidence Intervall); EAS: Efficacy Analysis Set; MCL: Mantelzellymphom (Mantle Cell Lymphoma); mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben (Median Progression Free Survival); mFU: Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

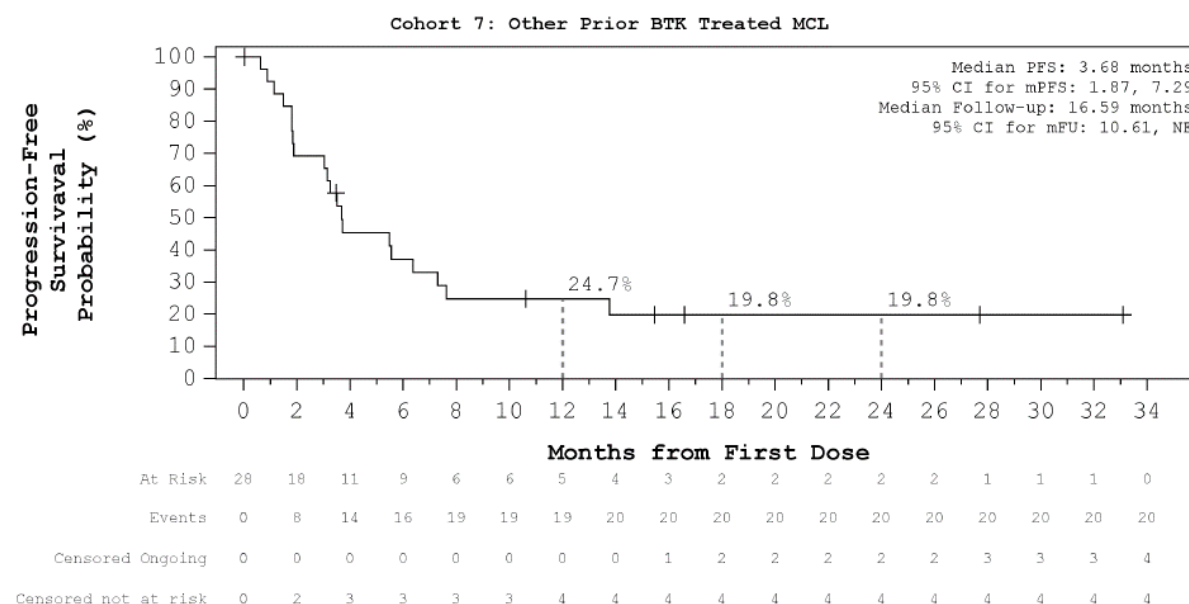


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – EAS (Kohorte 7)

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CI: Konfidenzintervall (Confidence Intervall); EAS: Efficacy Analysis Set; MCL: Mantelzellymphom (Mantle Cell Lymphoma); mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben (Median

Progression Free Survival); mFU: Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.4 Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung der Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie BRUIN)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRUIN  | <p>Zur Bewertung der Sicherheit werden alle unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Prüfpräparats auftreten, d. h. die ab Beginn der Behandlung mit Pirtobrutinib bis 30 Tage nach der letzten Dosis (+ 7 Tage) erstmalig auftreten oder sich verschlechtern.</p> <p>Ein UE ist hierbei definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis bei einem Patienten, der ein Prüfpräparat verabreicht bekommen hat. Dabei muss dieses Ereignis nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliche(s) ungünstige(s) und unbeabsichtigte(s) Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines medizinischen Prüfpräparats sein, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum medizinischen Prüfpräparat besteht.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>UE werden bei jeder Studienvisite erfasst und gemäß MedDRA (Version 24.0) kodiert. Der Schweregrad der UE wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 5.0 eingestuft.</p> <p>Die Progression des Primärtumors wird in der Studie BRUIN nicht als UE erfasst (einschließlich UE, in deren Folge der Patient verstarb), es sei denn, es wird von einem möglichen Zusammenhang zwischen Studienbehandlung und Krankheitsprogress ausgegangen. Aufgrund der Tatsache, dass Lymphozytose ein gut dokumentiertes UE zugelassener BTKi ist und nicht mit dem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert ist, wird eine fortschreitende Lymphozytose ohne andere Anzeichen eines Krankheitsprogress (z. B. Splenomegalie, vergrößerte Lymphknoten, krankheitsbedingte konstitutionelle Symptome) in der Studie BRUIN nicht als Krankheitsprogress gewertet. Wenn bei einem Patienten wiederholte Episoden des gleichen UE (gemäß der Definition der SOC und PT nach MedDRA) auftreten, dann wird das Ereignis mit dem höchsten gemeldeten Schweregrad und dem stärksten Kausalzusammenhang mit dem Studienmedikament für die Analyse herangezogen.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist definiert als jegliches UE, das eine der folgenden Konsequenzen nach sich zieht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod,</li> <li>• eine lebensbedrohliche Situation (d. h. unmittelbares Risiko zu versterben),</li> <li>• eine Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts,</li> <li>• eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität,</li> <li>• eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler,</li> <li>• ein wichtiges medizinisches Ereignis,</li> <li>• ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist</li> </ul> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führt, aber nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals als schwerwiegend einzuschätzen ist.</p> <p>Im Einzelnen wird die Sicherheit in der Studie BRUIN anhand folgender Kategorien der UE im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE): Es wird die Gesamtrate jeglicher UE dargestellt sowie differenziert auf Ebene der SOC und PT (MedDRA Version 24.0) für Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten auftraten.</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4 sowie UE mit Todesfolge, CTCAE-Grad 5): Es wird die Gesamtrate schwerer UE dargestellt sowie differenziert auf Ebene der PT (MedDRA Version 24.0) für Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten auftraten.</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE): Es wird die Gesamtrate jeglicher SUE dargestellt sowie differenziert auf Ebene der PT (MedDRA Version 24.0) für Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten auftraten.</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infektionen (inklusive COVID-19)</li> <li>○ Infektionen (exklusive COVID-19)</li> <li>○ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prellungen</li> <li>▪ Hämorrhagie</li> </ul> </li> <li>○ Neutropenie</li> <li>○ Anämie</li> <li>○ Thrombozytopenie</li> </ul> </li> <li>• Abbruch der Behandlung aufgrund eines UE</li> </ul> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Für die UE werden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis deskriptiv dargestellt.</p> <p><b><u>Auswertungspopulation</u></b></p> <p>Die Sicherheit wird auf Grundlage des MSAS (Datenschnitte 31.01.2022 und 29.07.2022) sowie OMTSAS (Datenschnitt 08.02.2023) ausgewertet.</p> |
| <p>BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSAS: MCL Safety Analysis Set; OMTSAS: Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BRUIN                   | -                                     | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to Treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt (Abschnitt 4.2.4).

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Sämtliche UE wurden gemäß MedDRA (Version 24.0) kodiert und der Schweregrad der UE wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 5.0 objektiv eingestuft. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Insgesamt besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – MSAS

| Endpunkt                                                 | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                          | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen, n (%)</b>    |                            |                            |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse, jeglicher Schweregrad  | 146 (89,0)                 | 151 (91,0)                 |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>    | 104 (63,4)                 | 111 (66,9)                 |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder 4 | 65 (39,6)                  | 71 (42,8)                  |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>    | 35 (21,3)                  | 37 (22,3)                  |
| Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse          | 55 (33,5)                  | 62 (37,3)                  |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 8 (4,9)                    | 9 (5,4)                    |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 15 (9,1)                   | 16 (9,6)                   |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5 (3,0)                    | 5 (3,0)                    |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten (CTCAE-Grad 5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 11 (6,7)                   | 11 (6,6)                   |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma);<br>MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten;<br>UE: Unerwünschtes Ereignis<br>a: Beinhaltet sämtliche UE, bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung mit Pirtobrutinib nicht vollständig<br>ausgeschlossen werden konnte. Alle Verweise auf den Zusammenhang der UE mit Pirtobrutinib beziehen sich auf die<br>Beurteilung durch den Prüfarzt. |                            |                            |

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.01.2022 (MSAS Population) hatten 146 Patienten (89,0%) mindestens ein UE jeglichen Schweregrades. Bei 65 Patienten (39,6%) traten UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf. Mindestens ein SUE erlitten 55 Patienten (33,5%). 15 Patienten (9,1%) brachen aufgrund von UE die Behandlung ab und 11 Patienten (6,7%) verstarben infolge eines UE. Für keines der UE, die zum Tod führten, wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 (MSAS Population) hatten 151 Patienten (91,0%) mindestens ein UE jeglichen Schweregrades. Bei 71 Patienten (42,8%) traten UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf. Mindestens ein SUE erlitten 62 Patienten (37,3%). 16 Patienten (9,6%) brachen aufgrund von UE die Behandlung ab und 11 Patienten (6,6%) verstarben infolge eines UE. Für keines der UE, die zum Tod führten, wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – OMTSAS

| Endpunkt                                                 | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                          | Datenschnitt 08.02.2023    |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen, n (%)</b>    |                            |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse, jeglicher Schweregrad  | 745 (95,8)                 |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>    | 499 (64,1)                 |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder 4 | 417 (53,6)                 |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>    | 180 (23,1)                 |
| Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse          | 343 (44,1)                 |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>    | 49 (6,3)                   |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse     | 67 (8,6)                   |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>    | 20 (2,6)                   |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Datenschnitt 08.02.2023    |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten (CTCAE-Grad 5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 58 (7,5)                   |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6 (0,8)                    |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma);<br>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten; OMTSAS: Overall Monotherapy Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis<br>a: Beinhaltet sämtliche UE, bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung mit Pirtobrutinib nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte. Alle Verweise auf den Zusammenhang der UE mit Pirtobrutinib beziehen sich auf die Beurteilung durch den Prüfarzt. |                            |

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.02.2023 (OMTSAS Population) hatten 745 Patienten (95,8%) mindestens ein UE jeglichen Schweregrades. Bei 417 Patienten (53,6%) traten UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf. 343 Patienten (44,1%) erlitten mindestens ein SUE und 67 Patienten (8,6%) brachen aufgrund von UE die Behandlung ab. 58 Patienten (7,5%) verstarben infolge eines UE. Mit Ausnahme von 6 dieser UE mit Todesfolge (0,8% aller Patienten mit Behandlung) konnte ein Zusammenhang zur Behandlung mit Pirtobrutinib vollständig ausgeschlossen werden.

## Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

### Häufige unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen mit mindestens 10 Patienten mit Ereignis nach MedDRA SOC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – MSAS

| Endpunkt                                                                       | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| <b>Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach MedDRA SOC, n (%)</b> |                            |                            |
| Jegliches unerwünschtes Ereignis, jeglicher Schweregrad                        | 146 (89,0)                 | 151 (91,0)                 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                   | 82 (50,0)                  | 87 (52,4)                  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                        | 76 (46,3)                  | 81 (48,8)                  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                        | 59 (36,0)                  | 67 (40,4)                  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums                 | 59 (36,0)                  | 64 (38,6)                  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen                         | 53 (32,3)                  | 53 (31,9)                  |
| Untersuchungen                                                                 | 48 (29,3)                  | 53 (31,9)                  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                 | 42 (25,6)                  | 46 (27,7)                  |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                 | 40 (24,4)                  | 44 (26,5)                  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                                   | 40 (24,4)                  | 47 (28,3)                  |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                           | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen                                                                                                                                                                                                 | 36 (22,0)                  | 40 (24,1)                  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                                                                                                                                                                                                              | 35 (21,3)                  | 37 (22,3)                  |
| Augenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                  | 29 (17,7)                  | 31 (18,7)                  |
| Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                   | 23 (14,0)                  | 24 (14,5)                  |
| Gefäßerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                  | 17 (10,4)                  | 17 (10,2)                  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                                                                                                                                                                                                                               | 17 (10,4)                  | 18 (10,8)                  |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                                                                                                                                                                                                                           | 11 (6,7)                   | 13 (7,8)                   |
| Psychiatrische Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                        | 10 (6,1)                   | 12 (7,2)                   |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)                                                                                                                                                                            | 9 (5,5)                    | 12 (7,2)                   |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSAS: MCL Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis |                            |                            |

Die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.01.2022 am häufigsten aufgetretenen UE nach SOC waren allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (50,0%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (46,3%) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (36,0%) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (36,0%). Ebenfalls häufig aufgetreten waren Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (32,3%), Untersuchungen (29,3%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (25,6%), Erkrankungen des Nervensystems (24,4%) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (24,4%).

Die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 am häufigsten aufgetretenen UE nach SOC waren allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (52,4%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (48,8%) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (40,4%) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (38,6%). Ebenfalls häufig aufgetreten waren Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (31,9%), Untersuchungen (31,9%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (28,3%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (27,7%) und Erkrankungen des Nervensystems (26,5%) (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen mit mindestens 10 Patienten mit Ereignis nach MedRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – MSAS

| Endpunkt                                                                      | Pirtobrutinib<br>(N = 164) |              |              | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |              |              |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------|--------------|----------------------------|--------------|--------------|
|                                                                               | Datenschnitt 31.01.2022    |              |              | Datenschnitt 29.07.2022    |              |              |
|                                                                               | Jeglicher Grad             | CTCAE-Grad 3 | CTCAE-Grad 4 | Jeglicher Grad             | CTCAE-Grad 3 | CTCAE-Grad 4 |
| <b>Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach MedDRA PT, n (%)</b> |                            |              |              |                            |              |              |
| Jegliches unerwünschtes Ereignis <sup>a</sup>                                 | 146 (89,0)                 | 46 (28,0)    | 19 (11,6)    | 151 (91,0)                 | 48 (28,9)    | 23 (13,9)    |
| Ermüdung                                                                      | 49 (29,9)                  | 4 (2,4)      | 0 (0,0)      | 52 (31,3) <sup>b</sup>     | 5 (3,0)      | 0 (0,0)      |
| Diarrhö                                                                       | 35 (21,3)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 37 (22,3)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| Dyspnoe                                                                       | 27 (16,5)                  | 3 (1,8)      | 0 (0,0)      | 27 (16,3)                  | 2 (1,2)      | 0 (0,0)      |
| Kontusion                                                                     | 24 (14,6)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 24 (14,5)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| Anämie                                                                        | 21 (12,8)                  | 8 (4,9)      | 0 (0,0)      | 28 (16,9)                  | 12 (7,2)     | 0 (0,0)      |
| Rückenschmerzen                                                               | 21 (12,8)                  | 2 (1,2)      | 0 (0,0)      | 20 (12,0)                  | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |
| Husten                                                                        | 20 (12,2)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 22 (13,3)                  | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |
| Fieber                                                                        | 19 (11,6)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 22 (13,3)                  | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |
| Thrombozytenzahl vermindert                                                   | 19 (11,6)                  | 3 (1,8)      | 6 (3,7)      | 24 (14,5)                  | 4 (2,4)      | 9 (5,4)      |
| Myalgie                                                                       | 17 (10,4)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 21 (12,7)                  | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |
| Übelkeit                                                                      | 18 (11,0)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 19 (11,4)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| Obstipation                                                                   | 18 (11,0)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 19 (11,4)                  | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| Pneumonie <sup>c</sup>                                                        | 17 (10,4)                  | 13 (7,9)     | 0 (0,0)      | 19 (11,4)                  | 14 (8,4)     | 1 (0,6)      |
| Parästhesie                                                                   | 16 (9,8)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      | 16 (9,6)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |
| Arthralgie                                                                    | 15 (9,1)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      | 15 (9,0)                   | 2 (1,2)      | 0 (0,0)      |
| Abdominalschmerz                                                              | 14 (8,5)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      | 15 (9,0)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                                   | 14 (8,5)                   | 7 (4,3)      | 7 (4,3)      | 16 (9,6)                   | 8 (4,8)      | 8 (4,8)      |
| Ödem peripher                                                                 | 14 (8,5)                   | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 16 (9,6)                   | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| Periphere Schwellung                                                          | 13 (7,9)                   | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 13 (7,8)                   | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| Schwindelgefühl                                                               | 11 (6,7)                   | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 12 (7,2)                   | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| Trockenes Auge                                                                | 11 (6,7)                   | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 11 (6,6)                   | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| Kopfschmerzen                                                                 | 11 (6,7)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      | 12 (7,2)                   | 2 (1,2)      | 0 (0,0)      |
| Sehen verschwommen                                                            | 11 (6,7)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      | 13 (7,8)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |
| Ausschlag makulo-papulös                                                      | 10 (6,1)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      | 9 (5,4)                    | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |
| COVID-19                                                                      | 7 (4,3)                    | 3 (1,8)      | 1 (0,6)      | 15 (9,0)                   | 3 (1,8)      | 1 (0,6)      |
| Infektion der oberen Atemwege                                                 | 9 (5,5)                    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 10 (6,0)                   | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| Aspartataminotransferase erhöht                                               | 9 (5,5)                    | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      | 10 (6,0)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |
| Hyperurikämie                                                                 | 9 (5,5)                    | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      | 10 (6,0)                   | 1 (0,6)      | 0 (0,0)      |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pirtobrutinib<br>(N = 164) |              |              | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |              |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------|--------------|----------------------------|--------------|--------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Datenschnitt 31.01.2022    |              |              | Datenschnitt 29.07.2022    |              |              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Jeglicher Grad             | CTCAE-Grad 3 | CTCAE-Grad 4 | Jeglicher Grad             | CTCAE-Grad 3 | CTCAE-Grad 4 |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE: Unerwünschtes Ereignis<br>a: Die unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 24.0 kodiert. Die Schwere der UE wurde durch den Prüfarzt und nach CTCAE Version 5.0 bewertet.<br>b: Ein Patient weist eine fehlende CTCAE-Einstufung auf. Diese wird im jeglichen Grad eingeschlossen.<br>c: Für das PT Pneumonie wurde ein UE CTCAE-Grad 5 berichtet. |                            |              |              |                            |              |              |

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.01.2022 waren die am häufigsten aufgetretenen UE nach PT (in abnehmender Reihenfolge der Häufigkeit) Ermüdung (29,9%), Diarrhö (21,3%), Dyspnoe (16,5%). Kontusion (14,6%), Anämie (12,8%) und Rückenschmerzen (12,8%). Die aufgetretenen UE waren in aller Regel von leichter bis mittelschwerer Intensität (CTCAE-Grad 1 oder 2).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 waren die am häufigsten aufgetretenen UE nach PT (in abnehmender Reihenfolge der Häufigkeit) Ermüdung (31,3%), Diarrhö (22,3%), Anämie (16,9%), Dyspnoe (16,3%). Kontusion (14,5%), und Thrombozytenzahl vermindert (14,5%). Die aufgetretenen UE waren in aller Regel von leichter bis mittelschwerer Intensität (CTCAE-Grad 1 oder 2).

Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT für den Datenschnitt vom 08.02.2023 (OMTSAS) werden zur besseren Übersichtlichkeit in Anhang 4-G dargestellt.

**Häufige schwere unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Patienten mit häufigen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz  $\geq 1\%$  nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – MSAS

| Endpunkt                                                                                                                  | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                           | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| <b>Patienten mit häufigen schweren unerwünschten Ereignissen von CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach MedDRA PT, n (%)</b> |                            |                            |
| Jegliches schweres unerwünschtes Ereignis                                                                                 | 76 (46,3)                  | 82 (49,4)                  |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                                                                               | 14 (8,5)                   | 16 (9,6)                   |
| Pneumonie                                                                                                                 | 14 (8,5)                   | 16 (9,6)                   |
| Thrombozytenzahl vermindert                                                                                               | 9 (5,5)                    | 13 (7,8)                   |
| Anämie                                                                                                                    | 8 (4,9)                    | 12 (7,2)                   |
| Neutropenie                                                                                                               | 6 (3,7)                    | 7 (4,2)                    |
| Leukozytose                                                                                                               | 6 (3,7)                    | 6 (3,6)                    |
| Sepsis                                                                                                                    | 5 (3,0)                    | 5 (3,0)                    |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                                                                 | 5 (3,0)                    | 5 (3,0)                    |
| COVID-19                                                                                                                  | 4 (2,4)                    | 4 (2,4)                    |
| Ermüdung                                                                                                                  | 4 (2,4)                    | 5 (3,0)                    |
| Hypotonie                                                                                                                 | 4 (2,4)                    | 4 (2,4)                    |
| Pleuraerguss                                                                                                              | 4 (2,4)                    | 4 (2,4)                    |
| Akute Nierenschädigung                                                                                                    | 3 (1,8)                    | 5 (3,0)                    |
| Dyspnoe                                                                                                                   | 3 (1,8)                    | 2 (1,2)                    |
| Alaninaminotransferase erhöht                                                                                             | 2 (1,2)                    | 2 (1,2)                    |
| Aspiration                                                                                                                | 2 (1,2)                    | 2 (1,2)                    |
| Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich                                                                              | 2 (1,2)                    | 2 (1,2)                    |
| Febrile Neutropenie                                                                                                       | 2 (1,2)                    | 2 (1,2)                    |
| Lymphozytenzahl erhöht                                                                                                    | 2 (1,2)                    | 3 (1,8)                    |
| Rückenschmerzen                                                                                                           | 2 (1,2)                    | 1 (0,6)                    |
| Schmerz in einer Extremität                                                                                               | 2 (1,2)                    | 2 (1,2)                    |
| Thrombozytopenie                                                                                                          | 2 (1,2)                    | 3 (1,8)                    |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs                                                                                   | 2 (1,2)                    | 1 (0,6)                    |
| Vorhofflimmern                                                                                                            | 2 (1,2)                    | 3 (1,8)                    |
| Arthralgie                                                                                                                | 1 (0,6)                    | 2 (1,2)                    |
| Hyperkaliaemie                                                                                                            | 1 (0,6)                    | 3 (1,8)                    |
| Kopfschmerzen                                                                                                             | 1 (0,6)                    | 2 (1,2)                    |
| Leukozytenzahl erniedrigt                                                                                                 | 1 (0,6)                    | 3 (1,8)                    |
| Verwirrheitszustand                                                                                                       | 0 (0,0)                    | 2 (1,2)                    |
| Respiratorische Insuffizienz                                                                                              | 3 (1,8)                    | 3 (1,8)                    |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MCL: Mantelzellymphom (Mantle Cell Lymphoma); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) |                            |                            |

Die im Studienverlauf am häufigsten aufgetretenen schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach PT waren (in absteigender Reihe der Häufigkeit) Neutrophilenzahl erniedrigt (8,5%), Pneumonie (8,5%) sowie Thrombozytenzahl vermindert (5,5%), Anämie (4,9%), Neutropenie (3,7%) und Leukozytose (3,7%).

Die bis zum Datenschnitt vom 29.07.2022 am häufigsten aufgetretenen schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach PT waren (in absteigender Reihe der Häufigkeit) Neutrophilenzahl erniedrigt (9,6%), Pneumonie (9,6%) sowie Thrombozytenzahl vermindert (7,8%), Anämie (7,2%), Neutropenie (4,2%) und Leukozytose (3,6%).

Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT für den Datenschnitt vom 08.02.2023 (OMTSAS) werden zur besseren Übersichtlichkeit in Anhang 4-G dargestellt.

### ***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einer Inzidenz  $\geq 1\%$  nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – MSAS

| Endpunkt                                                                                      | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                               | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| <b>Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach MedDRA PT, n (%)</b> |                            |                            |
| Jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                              | 55 (33,5)                  | 62 (37,3)                  |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                         | 8 (4,9)                    | 9 (5,4)                    |
| Pneumonie                                                                                     | 13 (7,9)                   | 14 (8,4)                   |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                         | 3 (1,8)                    | 3 (1,8)                    |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                                     | 5 (3,0)                    | 5 (3,0)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                         | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Sepsis                                                                                        | 3 (1,8)                    | 3 (1,8)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                         | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Pleuraerguss                                                                                  | 3 (1,8)                    | 3 (1,8)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                         | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| COVID-19                                                                                      | 2 (1,2)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                         | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| Akute Nierenschädigung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2 (1,2)                    | 3 (1,8)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Respiratorische Insuffizienz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2 (1,2)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Leukozytose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3 (1,8)                    | 3 (1,8)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2 (1,2)                    | 2 (1,2)                    |
| Fieber                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 (0,6)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Vorhofflimmern                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0 (0,0)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3 (1,8)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Verwirrheitszustand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0,0)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Thrombozytenzahl vermindert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 (0,6)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0,0)                    | 1 (0,6)                    |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term);<br>UE: Unerwünschtes Ereignis<br>a: Beinhaltet sämtliche UE, bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung mit Pirtobrutinib nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte. Alle Verweise auf den Zusammenhang der UE mit Pirtobrutinib beziehen sich auf die Beurteilung durch den Prüfarzt. |                            |                            |

Die im Studienverlauf am häufigsten aufgetretenen SUE nach PT waren Pneumonie (7,9%), COVID-19-Lungenentzündung (3,0%) sowie Pleuraerguss und Sepsis (jeweils 1,8%).

Die bis zum Datenschnitt vom 29.07.2022 am häufigsten aufgetretenen SUE nach PT waren Pneumonie (8,4%), COVID-19-Lungenentzündung (3,0%) sowie Sepsis, Pleuraerguss, Akute Nierenschädigung und Leukozytose (jeweils 1,8%).

Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT für den Datenschnitt vom 08.02.2023 (OMTSAS) werden zur besseren Übersichtlichkeit in Anhang 4-G dargestellt.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten***

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – MSAS

| Endpunkt                                                                                           | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                    | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten, nach PT, n (%)</b> |                            |                            |
| Jegliches Ereignis                                                                                 | 15 (9,1)                   | 16 (9,6)                   |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 5 (3,0)                    | 5 (3,0)                    |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                                          | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Myelodysplastisches Syndrom                                                                        | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Pneumonie                                                                                          | 2 (1,2)                    | 3 (1,8)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Sepsis                                                                                             | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Akute Nierenschädigung                                                                             | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Akuter Myokardinfarkt                                                                              | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Alopezie                                                                                           | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Plattenepithelkarzinom des Anus                                                                    | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Cholezystitis                                                                                      | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Ermüdung                                                                                           | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Infektiöses Aneurysma                                                                              | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Mukormykose                                                                                        | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Multiorgandysfunktionssyndrom                                                                      | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Neutropenie                                                                                        | 1 (0,6)                    | 0 (0,0)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 1 (0,6)                    | 0 (0,0)                    |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                                                        | 1 (0,6)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                              | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Pirtobrutinib<br>(N = 164) | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Datenschnitt<br>31.01.2022 | Datenschnitt<br>29.07.2022 |
| Pneumonitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Endoleak nach Stent-Graft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Streptokokken-Infektion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Gewicht erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1 (0,6)                    | 1 (0,6)                    |
| Anämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0 (0,0)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Thrombozytenzahl vermindert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0 (0,0)                    | 2 (1,2)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0 (0,0)                    | 1 (0,6)                    |
| Brustkrebs mit Metastasen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0 (0,0)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Lymphozytenzahl erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0 (0,0)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Leukozytenzahl erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0 (0,0)                    | 1 (0,6)                    |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE: Unerwünschte Ereignisse<br>a: Beinhaltet sämtliche UE, bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung mit Pirtobrutinib nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte. Alle Verweise auf den Zusammenhang der UE mit Pirtobrutinib beziehen sich auf die Beurteilung durch den Prüfarzt. |                            |                            |

Therapieabbrüche aufgrund von UE waren im Studienverlauf allgemein selten. Zum Datenschnitt vom 31.01.2022 war Pneumonie das einzige UE nach PT, das bei mehr als einem Patienten zu einem Behandlungsabbruch führte (2 Patienten; 1,2%). Die weiteren beobachteten PT führten nur bei je einem Patienten zu einem Behandlungsabbruch.

Therapieabbrüche aufgrund von UE waren bis zum Datenschnitt vom 29.07.2022 allgemein selten. Pneumonie (3 Patienten; 1,8%) sowie Neutrophilenzahl erniedrigt, Anämie und Thrombozytenzahl vermindert (2 Patienten, 1,2%) waren die einzigen UE nach PT, welche bei mehr als einem Patienten zu einem Behandlungsabbruch führten.

Ergebnisse für Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA PT für den Datenschnitt vom 08.02.2023 (OMTSAS) werden zur besseren Übersichtlichkeit in Anhang 4-G dargestellt.

**Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI)**

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse (UESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – MSAS

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Pirtobrutinib<br>(N = 164) |                  |         | Pirtobrutinib<br>(N = 166) |                  |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|---------|----------------------------|------------------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Datenschnitt 31.01.2022    |                  |         | Datenschnitt 29.07.2022    |                  |         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Jeglicher<br>Grad          | Grad 3 oder<br>4 | Grad 5  | Jeglicher<br>Grad          | Grad 3 oder<br>4 | Grad 5  |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                  |         |                            |                  |         |
| Infektionen (inklusive COVID-19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 59 (36,0)                  | 24 (14,6)        | 4 (2,4) | 67 (40,4)                  | 28 (16,9)        | 4 (2,4) |
| Infektionen (exklusive COVID-19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 54 (32,9)                  | 20 (12,2)        | 3 (1,8) | 59 (35,5)                  | 24 (14,5)        | 3 (1,8) |
| Blutungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 45 (27,4)                  | 5 (3,0)          | 1 (0,6) | 47 (28,3)                  | 4 (2,4)          | 1 (0,6) |
| Prellungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 27 (16,5)                  | 0 (0,0)          | 0 (0,0) | 27 (16,3)                  | 0 (0,0)          | 0 (0,0) |
| Hämorrhagie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 25 (15,2)                  | 5 (3,0)          | 1 (0,6) | 28 (16,9)                  | 4 (2,4)          | 1 (0,6) |
| Neutropenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 23 (14,0)                  | 22 (13,4)        | 0 (0,0) | 26 (15,7)                  | 25 (15,1)        | 0 (0,0) |
| Anämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 21 (12,8)                  | 8 (4,9)          | 0 (0,0) | 28 (16,9)                  | 12 (7,2)         | 0 (0,0) |
| Thrombozytopenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 24 (14,6)                  | 11 (6,7)         | 0 (0,0) | 30 (18,1)                  | 16 (9,6)         | 0 (0,0) |
| Vorhofflimmern und Vorhofflattern                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6 (3,7)                    | 2 (1,2)          | 0 (0,0) | 6 (3,6)                    | 3 (1,8)          | 0 (0,0) |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse |                            |                  |         |                            |                  |         |

Zum Datenschnitt vom 31.01.2022 war das am häufigsten aufgetretene UESI Infektionen (inklusive COVID-19), welches bei 59 Patienten (36,0%) beobachtet wurde; bei 14,6% handelte es sich um Grad 3 oder 4 Infektionen. Zu Infektionen (exklusive COVID-19) kam es bei 54 Patienten (32,9%), bei 12,2% der Patienten wurden diese gemäß CTCAE als Grad 3 oder 4 eingestuft. Prellungen traten bei 27 Patienten (16,5%) und Hämorrhagie bei 25 Patienten (15,2%) auf.

Zum Datenschnitt vom 29.07.2022 war das am häufigsten aufgetretene UESI Infektionen (inklusive COVID-19), welches bei 67 Patienten (40,4%) beobachtet wurde; bei 16,9% handelte es sich um Grad 3 oder 4 Infektionen. Zu Infektionen (exklusive COVID-19) kam es bei 59 Patienten (35,5%), bei 14,5% der Patienten wurden diese gemäß CTCAE als Grad 3 oder 4 eingestuft. Prellungen traten bei 27 Patienten (16,3%) und Hämorrhagie bei 28 Patienten (16,9%) auf.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse (UESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – OMTSAS

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |               |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Datenschnitt 08.02.2023    |               |          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Jeglicher Grad             | Grad 3 oder 4 | Grad 5   |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |               |          |
| Infektionen (inklusive COVID-19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 456 (58,6)                 | 153 (19,7)    | 35 (4,5) |
| Infektionen (exklusive COVID-19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 392 (50,4)                 | 124 (15,9)    | 16 (2,1) |
| Blutungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 299 (38,4)                 | 19 (2,4)      | 2 (0,3)  |
| Prellungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 174 (22,4)                 | 1 (0,1)       | 0 (0,0)  |
| Hämorrhagie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 155 (19,9)                 | 18 (2,3)      | 2 (0,3)  |
| Neutropenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 211 (27,1)                 | 180 (23,1)    | 0 (0,0)  |
| Anämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 138 (17,7)                 | 76 (9,8)      | 0 (0,0)  |
| Thrombozytopenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 128 (16,5)                 | 65 (8,4)      | 0 (0,0)  |
| Vorhofflimmern und Vorhofflattern                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 24 (3,1)                   | 10 (1,3)      | 0 (0,0)  |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OMTSAS: Overall Monotherapy Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse |                            |               |          |

Zum Datenschnitt vom 08.02.2023 war das am häufigsten aufgetretene UESI Infektionen (inklusive COVID-19), welches bei 456 Patienten (58,6%) beobachtet wurde. Dabei hatten 153 Patienten (19,7%) Infektionen von Grad 3 oder 4 und 35 Patienten (4,5%) eine Infektion mit Todesfolge. Bei 299 Patienten (38,4%) traten Blutungen auf, davon 19 von Grad 3 oder 4 sowie 2 von Grad 5. Neutropenien traten bei 211 Patienten (27,1%) auf, davon 180 von Grad 3 oder 4 und keine mit Todesfolge.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.5).

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

| Endpunkt<br>Studie | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|--------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nicht zutreffend   |       |            |                            |                            |                            |                            |

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die einarmige Studie BRUIN. Interaktionstests und damit die Bewertung einer potenziellen Effektmodifikation durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht kontrollierter Studien nicht möglich und nicht sinnvoll.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-75: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

| Studienberichte                                                                                                                                                                                                         | Einträge in<br>Studienregistern | Publikationen und<br>sonstige Quellen <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|
| BRUIN<br>(29, 30)                                                                                                                                                                                                       | (25-28)                         | (21-24)                                            |
| EU-CTR: EU Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform<br>a: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA oder anderen Ergebnisdatenbanken. |                                 |                                                    |

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### BRUIN

##### *Evidenzstufe*

Die Zulassung von Pirtobrutinib basiert auf der internationalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-1/2-Studie BRUIN. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 der VerfO des G-BA entspricht die Studie BRUIN der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien).

Die Zulassungsstudie BRUIN stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pirtobrutinib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom dar, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Die Studie BRUIN wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert.

Es handelt sich bei der Studie BRUIN um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt (Abschnitt 4.2.4).

***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Innerhalb der Studie BRUIN wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

Das Gesamtüberleben ist ein valider und patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien; der Tod eines Patienten ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen.

Das Tumoransprechen wurde in der Studie BRUIN nach den Lugano-Kriterien bestimmt. Durch diese standardisierte Erhebung des Tumoransprechens kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Ebenso handelt es sich beim progressionsfreien Überleben um einen etablierten Endpunkt in der Onkologie; eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als relevant angesehen.

Die Sicherheit wurde in der Studie BRUIN mittels der im zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung aufgetretenen UE erfasst. Diese wurden unter Verwendung der etablierten MedDRA-Terminologie kodiert und gemäß den objektiven CTCAE-Kriterien in Schweregrade eingeteilt.

Alle Endpunkte wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert, daher kann trotz des offenen Studiendesigns von einer adäquaten Aussagesicherheit dieser Ergebnisse ausgegangen werden.

**4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib für erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden, erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie BRUIN.

Die wesentlichen demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patienten in der Studie BRUIN stimmen mit der Zielpopulation der Patienten mit MCL in Deutschland überein. Die Patienten stammen fast ausschließlich aus westlichen Ländern mit ähnlichem Versorgungsstandard des MCL wie Deutschland (Australien, Frankreich, Italien, Polen, USA, Vereinigtes Königreich) und erhielten leitliniengerechte Vortherapien.

Die Ergebnisse der Studie BRUIN sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die nachfolgende Tabelle 4-76 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen.

In Tabelle 4-76 sind Wirksamkeitsanalysen basierend auf dem PAS (d. h. die ersten 90 Patienten mit MCL, die in Phase 1 und Phase 2 mit Pirtobrutinib behandelt wurden), sowie Sicherheitsanalysen basierend auf dem MSAS (d. h. alle Patienten mit MCL, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben) dargestellt.

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib relevanten Ergebnisse der Studie BRUIN

| Endpunkt                                                               | Pirtobrutinib           |                         |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                        | Datenschnitt 31.01.2022 | Datenschnitt 29.07.2022 |
| <b>Mortalität</b>                                                      | <b>PAS<br/>N = 90</b>   | <b>PAS<br/>N = 90</b>   |
| <b>Gesamtüberleben</b>                                                 |                         |                         |
| Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>              | NE [14,75; NE]          | 23,49 [15,90; NE]       |
| > 12-Monats-Überlebensrate % [95%-KI] <sup>a,c</sup>                   | 67,6 [55,7; 77,0]       | 69,1 [57,7; 78,0]       |
| > 18-Monats-Überlebensrate % [95%-KI] <sup>a,c</sup>                   | 59,3 [46,1; 70,2]       | 59,0 [47,0; 69,1]       |
| <b>Morbidität</b>                                                      | <b>PAS<br/>N = 90</b>   | <b>PAS<br/>N = 90</b>   |
| <b>Tumoransprechen<sup>d</sup></b>                                     |                         |                         |
| ORR (CR + PR) % [95%-KI] <sup>e</sup>                                  | 57,8 [46,9; 68,1]       | 56,7 [45,8; 67,1]       |
| Dauer des Therapieansprechens                                          |                         |                         |
| Mediane DOR (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>                           | 21,59 [7,46; NE]        | 17,61 [7,29; 27,24]     |
| DOR-Rate                                                               |                         |                         |
| ≥ 12 Monate % [95%-KI] <sup>e</sup>                                    | 57,1 [39,3; 71,5]       | 58,0 [41,0; 71,7]       |
| ≥ 18 Monate % [95%-KI] <sup>e</sup>                                    | 52,4 [33,9; 67,9]       | 44,6 [26,5; 61,2]       |
| Zeit bis zum Ansprechen                                                |                         |                         |
| Mediane TTR (Monate) [Min; Max]                                        | 1,84 [1,0; 7,5]         | 1,84 [1,0; 7,5]         |
| Mediane TTBR (Monate) [Min; Max]                                       | 1,87 [1,0; 16,5]        | 1,87 [1,0; 16,4]        |
| <b>Progressionsfreies Überleben<sup>d</sup></b>                        |                         |                         |
| Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup> | 7,36 [5,32; 12,45]      | 7,36 [5,32; 13,34]      |
| Rate des progressionsfreien Überlebens                                 |                         |                         |
| ≥ 12 Monate % [95%-KI] <sup>a,c</sup>                                  | 40,0 [27,7; 52,0]       | 39,4 [27,5; 51,0]       |
| ≥ 18 Monate % [95%-KI] <sup>a,c</sup>                                  | 34,4 [21,9; 47,1]       | 34,6 [22,6; 46,8]       |
| <b>Sicherheit</b>                                                      | <b>MSAS<br/>N = 164</b> | <b>MSAS<br/>N = 166</b> |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen<sup>f</sup>; n (%)</b>      |                         |                         |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse, jeglicher Schweregrad                | 146 (89,0)              | 151 (91,0)              |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder 4               | 65 (39,6)               | 71 (42,8)               |
| Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                        | 55 (33,5)               | 62 (37,3)               |
| Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse                   | 15 (9,1)                | 16 (9,6)                |
| Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib <sup>g</sup>                  | 5 (3,0)                 | 5 (3,0)                 |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pirtobrutinib           |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Datenschnitt 31.01.2022 | Datenschnitt 29.07.2022 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 11 (6,7)                | 11 (6,6)                |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse; n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                         |
| Infektionen (inklusive COVID-19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 59 (36,0)               | 67 (40,4)               |
| Infektionen (exklusive COVID-19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 54 (32,9)               | 59 (35,5)               |
| Blutungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 45 (27,4)               | 47 (28,3)               |
| Prellungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 27 (16,5)               | 27 (16,3)               |
| Hämorrhagie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 25 (15,2)               | 28 (16,9)               |
| Neutropenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 23 (14,0)               | 26 (15,7)               |
| Anämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21 (12,8)               | 28 (16,9)               |
| Thrombozytopenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 24 (14,6)               | 30 (18,1)               |
| Vorhofflimmern und Vorhofflattern                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6 (3,7)                 | 6 (3,6)                 |
| <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PAS: Primary Analysis Set; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>c: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>d: Es werden die Ergebnisse der Auswertung durch das Unabhängiges Prüfkomitee dargestellt.</p> <p>e: Das 95%-KI wurde unter Verwendung der exakten Binomialverteilung nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>f: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis</p> <p>g: Beinhaltet UE, bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung mit Pirtobrutinib nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte. Alle Verweise auf den Zusammenhang der UE mit Pirtobrutinib beziehen sich auf die Beurteilung durch den Prüfarzt.</p> |                         |                         |

In Tabelle 4-76 sind die zulassungsbegründenden Datenschnitte vom 31.01.2022 und 29.07.2022 dargestellt. Der Zusatznutzen von Pirtobrutinib wird anhand der Ergebnisse des **Datenschnitts vom 29.07.2022** abgeleitet, da es sich dabei um den aktuellsten zulassungsbegründenden Datenschnitt handelt.

Zu diesen Ergebnissen konsistente Daten aus einem weiteren, präspezifizierten Datenschnitt vom 08.02.2023 finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3 dieses Dossiers.

### ***Mortalität – Gesamtüberleben***

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und das herausragende Therapieziel bei der Behandlung von onkologischen Erkrankungen wie dem MCL (5).

Bis zum Datenschnitt vom 29.07.2022 verstarben 37 Patienten (41,1%) und das **mediane Gesamtüberleben** betrug **23,49 Monate** (95%-KI: [15,90; NE]).

In der Post-BTKi-Therapiesituation kann das Gesamtüberleben ohne BTKi-Folgetherapie im Median weniger als einen Monat betragen; unter den bisher üblicherweise angewendeten Folgetherapien (z. B. Immunchemotherapien) beträgt es in der Regel unter einem Jahr (33-37). Unter Pirtobrutinib ist daher von einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den herkömmlichen Therapien auszugehen.

### ***Morbidität – Tumoransprechen***

Das Tumoransprechen ist allgemein ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die Gesamtansprechrates als Endpunkt erlaubt auch in nicht kontrollierten klinischen Studien eine Bewertung der Antitumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Das Tumoransprechen ist ein objektives Maß für die Antitumoraktivität, da bei den meisten Tumoren – so auch beim MCL – eine spontane Rückbildung der Erkrankung in der Regel nicht auftritt. Jegliches Tumoransprechen lässt sich somit direkt auf die Wirkung des Prüfpräparats zurückführen (5).

Die **Gesamtansprechrates** (Anteil der Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 **56,7%** [95%-KI: 45,8; 67,1], davon erreichten 18,9% der Patienten ein vollständiges Ansprechen.

Die **mediane Zeit bis zum Ansprechen** betrug **1,84 Monate** [Min; Max: 1,0; 7,5] und die **mediane Zeit bis zum besten Ansprechen** betrug **1,87 Monate** [Min; Max: 1,0; 16,4].

Die **mediane Dauer des Therapieansprechens** lag bei **17,61 Monaten** [95%-KI: 7,29; 27,24].

Die in der Studie beobachtete mediane Dauer des Therapieansprechens übersteigt bei weitem das in der Literatur für vergleichbare Therapiesituationen beim MCL beschriebene mediane Gesamtüberleben von bis zu ca. einem Jahr (33-35). Insbesondere übertrifft die untere Grenze des 95%-KI der Dauer des Therapieansprechens aktuelle Gesamtüberlebens-Daten und unterstützt damit die Beobachtung eines klinisch bedeutsamen, anhaltenden Effekts. Die Dauer des Therapieansprechens ist ein wichtiger Indikator für den Erfolg der Behandlung, da ein anhaltendes Ansprechen bedeutet, dass die Patienten weiterhin von der Therapie profitieren: Therapien, auf die die Patienten für eine lange Zeit ansprechen, bewirken eine dauerhafte, bedeutsame Verzögerung der Krankheitsprogression. Die Dauer des Therapieansprechens ist ein geeignetes Maß für die Effektivität von Krebstherapien, da sie eine klinisch bedeutsame, anhaltende Verringerung der Tumormasse anzeigt. Zudem geht ein verlängertes Ansprechen in aller Regel mit Verbesserungen in anderen klinischen Messgrößen wie einem verlängerten progressionsfreien Überleben, einer verbesserten Lebensqualität oder einer Verzögerung nachfolgender Therapien einher (38).

Für Patienten mit MCL, die bereits eine Behandlung mit einem kovalenten BTKi wie Ibrutinib erhalten hatten, liegt die Gesamtansprechrates unter den herkömmlichen Folgetherapien (mit Ausnahme von Brexucabtagen autoleucel) zwischen 26 und 53% (33, 34, 37). Insgesamt zeigte

sich für Patienten unter der Behandlung mit Pirtobrutinib eine hohe Tumorausreichte. Der Therapieeffekt von Pirtobrutinib setzte rasch ein und war langanhaltend.

### ***Morbidität – Progressionsfreies Überleben***

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird generell als Nutzen für Patienten angesehen und eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben stellt *per se* einen klinisch relevanten Endpunkt dar (11). Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist für Patienten unmittelbar relevant, denn ein Progress erfordert in der Regel den Beginn einer Folgetherapie, welche nicht nur mit weiteren unerwünschten Ereignissen, sondern auch mit einem Verlust der Lebensqualität einhergeht und die noch verbleibenden Behandlungsoptionen einschränkt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 lag das **mediane progressionsfreie Überleben** bei **7,36 Monaten** [95%-KI: 5,32; 13,34]. Die **12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens** betrug **39,4%** [95%-KI: 27,5; 51,0] und die entsprechende **18-Monats-Rate** betrug **34,6%** [95%-KI: 22,6; 46,8].

### ***Sicherheit***

Das Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib erweist sich in der Studie BRUIN als insgesamt günstig.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.07.2022 trat bei **91,0%** der Patienten mindestens ein **UE** auf. **Schwere bzw. schwerwiegende UE** wurden bei **42,8%** bzw. **37,3%** der Patienten beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem **Behandlungsabbruch aufgrund von UE** betrug **9,6%**. Lediglich **3,0%** der Patienten **brachen die Therapie aufgrund von UE im Zusammenhang mit Pirtobrutinib ab**, was auf die gute Verträglichkeit von Pirtobrutinib hinweist.

Die häufigsten UE nach PT ( $\geq 10\%$  Patienten) waren Ermüdung (31,3%), Diarrhö (22,3%) und Anämie (16,9%). Diese Ereignisse reflektieren zum großen Teil die Grunderkrankung.

Bei den schweren UE handelte es sich primär um Zytopenien, die mittels Dosis-Modifikationen von Pirtobrutinib und unterstützender Behandlung gut zu kontrollieren waren.

Die UESI für Pirtobrutinib wurden auf Grundlage der bekannten UE anderer BTKi festgelegt und umfassen Infektionen (einschließlich schwerer und tödlicher Infektionen), Zytopenien (Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie), Blutungen (einschließlich Prellungen und Hämorrhagie) sowie Vorhofflimmern und Vorhofflattern.

Die häufigsten **UESI** waren Infektionen (40,4%), Blutungen (28,3%) und Thrombozytopenie (18,1%). Das Auftreten dieser UESI ist auch charakteristisch für andere BTKi.

Während Blutungen (einschließlich Prellungen und Hämorrhagie) jeglichen Grades in der Studie BRUIN bei 28,3% der Patienten auftraten, waren die meisten von geringem Grad. Nur bei 5 Patienten (3,0%) traten Blutungsereignisse von einem CTCAE-Grad 3 oder höher auf.

Neben Infektionen, Prellungen und Hämorrhagie sind auch Vorhofflimmern und Vorhofflattern bekannte UE bei der Therapie mit BTKi. Trotzdem wurden diese Ereignisse unter der Behandlung mit Pirtobrutinib nur bei 6 Patienten (3,6%) gemeldet.

Infektionen (inklusive COVID-19) traten bei 67 Patienten (40,4%) der MSAS-Kohorte auf, wobei 35 Patienten (21,1%) Infektionen von Grad 1 oder 2 hatten. Die Infektionen wurden in erster Linie durch die gleichzeitige Einnahme von Virostatika und Antibiotika behandelt.

Die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zum Datenschnitt vom 29.07.2022 sind konsistent zu den Datenschnitten vom 31.01.2022 (siehe Tabelle 4-76) und 08.02.2023 (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3).

### **Indirekter Vergleich von Pirtobrutinib (Studie BRUIN) mit einer patientenindividuellen herkömmlichen Therapie (Studie SCHOLAR-2)**

Um den medizinischen Mehrwert von Pirtobrutinib in den Kontext des derzeitigen Versorgungsstandards zu setzen, wurde neben deskriptiven Vergleichen mit Ergebnissen aus der Literatur zusätzlich ein MAIC mit patientenindividuellen Daten aus der Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) und aggregierten Daten aus der Studie SCHOLAR-2 durchgeführt (39). Da es sich bei der Studie BRUIN um eine Phase-1/2-Studie ohne Vergleichsarm handelt, können keine indirekten Vergleiche über einen Brückenkompator durchgeführt werden.

Bei der Studie SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle, beobachtende, internationale, multizentrische Studie, in der die Krankenakten von Patienten mit MCL und Krankheitsprogress nach einer vorherigen BTKi-haltigen Therapie ausgewertet wurden. Die BTKi-Therapie wurde zwischen Juli 2012 und Juli 2018 eingeleitet. Der erste Zeitpunkt markiert die Verfügbarkeit von Ibrutinib im Rahmen eines Compassionate Use im Jahr 2013; einige Patienten könnten Ibrutinib bereits vor diesem Zeitpunkt in einer klinischen Studie erhalten haben (39). Von den insgesamt 240 rekrutierten Patienten erhielten 149 Patienten eine Folgetherapie, nachdem sie zuvor unter einer BTKi-haltigen Therapie einen Krankheitsprogress erfahren hatten. Die Studie wurde ausschließlich mit Patienten in Europa durchgeführt; beteiligte Länder waren Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Schweden und das Vereinigte Königreich.

Zu Beginn der Behandlung mit der BTKi-Folgetherapie waren die Patienten im Median 71 Jahre alt (BRUIN: 70 Jahre) und 72,5% der Patienten waren männlich (BRUIN: 80%). 27,6% der Patienten hatten einen ECOG-Performance Status von 0 (BRUIN: 67,8%) und 37,1% einen ECOG-Performance Status von 1 (BRUIN: 31,1%). 70,3% der Patienten befanden sich in Krankheitsstadium IV nach Ann Arbor (BRUIN: 76,7%) (39). Im Median hatten die Patienten 3 vorherige Therapien (BRUIN: 3) erhalten, wobei mit 34,9% der größte Anteil der Patienten 2 vorherige Therapien erhalten hatte (BRUIN: 38,9%). Als erste BTKi-Folgetherapie wurden die Patienten der Studie SCHOLAR-2 mit den folgenden Therapieregimen behandelt:

- 52,3% erhielten eine Chemotherapie mit oder ohne einer zusätzlichen Antikörpertherapie. Die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie war Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei 15,8% der Patienten.

- Zielgerichtete Therapien kamen bei 45,0% der Patienten zum Einsatz, zum Teil in Kombination mit einer Antikörpertherapie. Die am häufigsten eingesetzte zielgerichtete Therapie war eine Lenalidomid-haltige Therapie bei 17,4% der Patienten.
- Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapie als erste Post-BTKi-Therapie erhielten, wurden in der Studie SCHOLAR-2 nicht berücksichtigt.

Die angewendeten Therapien spiegeln die Behandlungen auch im deutschen Versorgungsalltag wider.

Tabelle 4-77 zeigt eine Gegenüberstellung der Verteilung potenziell relevanter Effektmodifikatoren bzw. prognostischer Faktoren in den Studien BRUIN und SCHOLAR-2.

Tabelle 4-77: Verteilung potenziell relevanter Effektmodifikatoren bzw. prognostischer Faktoren in den Studien BRUIN und SCHOLAR-2

| <b>Merkmal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>BRUIN</b>        | <b>SCHOLAR-2</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|
| <b>Analyseset</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>N = 90 (PAS)</b> | <b>N = 149</b>   |
| <b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n/N (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |                  |
| 1-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 41/90 (45,6)        | 56/149 (37,6)    |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 18/90 (20,0)        | 44/149 (29,5)    |
| ≥ 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 31/90 (34,4)        | 49/149 (32,9)    |
| <b>Vorangegangene Auto-SZT, n/N (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 17/90 (18,9)        | 48/149 (32,2)    |
| <b>ORR auf vorangegangene BTKi Behandlung, n/N (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 41/90 (45,6)        | 46/133 (34,6)    |
| <b>s-MIPI, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |                  |
| Geringes Risiko                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 20/90 (22,2)        | 3/62 (4,8)       |
| Mittleres Risiko                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 50/90 (55,6)        | 14/62 (22,6)     |
| Hohes Risiko                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 20/90 (22,2)        | 45/62 (72,6)     |
| Fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0                   | 87               |
| <b>MCL-Histologie, n/N (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                  |
| Klassisch/Leukämisch (BRUIN) oder nicht-blastoid oder nicht-pleomorph (SCHOLAR-2)                                                                                                                                                                                                                                                             | 70/90 (77,8)        | 27/46 (58,7)     |
| Blastoid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 8/90 (8,9)          | 17/46 (37,0)     |
| Pleomorph                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 12/90 (13,3)        | 2/46 (4,3)       |
| Fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0                   | 103              |
| <b>Krankheitsstadium nach Ann Arbor III+, n/N (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 77/88 (87,5)        | 98/111 (88,3)    |
| <b>Geschlecht männlich, n/N (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 72/90 (80,0)        | 108/149 (72,5)   |
| <b>Extranodale Erkrankung, n/N (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 35/90 (38,9)        | 29/100 (29,0)    |
| <b>Knochenmarksbeteiligung, n/N (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 46/90 (51,1)        | 45/100 (45,0)    |
| Auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten mit nichtfehlendem Wert; n: Anzahl der Patienten mit jeweiligem Merkmal; ORR: Gesamtansprechrate; PAS: Primary Analysis Set; s-MIPI: Simplified MCL International Prognostic Index; |                     |                  |

Die Baseline-Kovariablen vorherige Therapielinie, vorherige autologe Stammzelltransplantation, vorherige Gesamtansprechrate unter BTKi, Krankheitsstadium, Geschlecht, extranodale Erkrankung und Knochenmarksbeteiligung wurden für eine

Neugewichtung der Patienten des PAS aus der Studie BRUIN herangezogen, um eine Adjustierung und somit eine Angleichung der Patientencharakteristika aus der Studie BRUIN mit der Studie SCHOLAR-2 vorzunehmen.

In der Studie SCHOLAR-2 wurde ein hoher Anteil fehlender Werte für Histologie (69,1%) und s-MIPI (58,4%) festgestellt, sodass diesbezüglich die Studienpopulation nur mit hoher Unsicherheit beschrieben werden kann. Aus diesem Grund wurden diese beiden Parameter nicht in die Adjustierung aufgenommen.

Der MAIC wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Die Durchführung des MAIC erfolgte gemäß anerkannter Methoden für indirekte Vergleiche ohne Brückenkompaktoren (40). Mittels PlotDigitizer wurden die Kaplan-Meier Plots der Studie SCHOLAR-2 digitalisiert. Die Methode von Guyot wurde für die Simulierung patientenindividueller Daten aus der Studie SCHOLAR-2 für Ereignis-Zeit-Analysen eingesetzt (41).

Das Gesamtüberleben war unter Pirtobrutinib statistisch signifikant länger als unter patientenindividueller Therapie mit einem Hazard Ratio (HR) = 0,497 (gewichtete Analyse, 95%-KI [0,327; 0,756],  $p = 0,001$ ). Die ungewichtete Analyse bestätigt diese statistisch signifikante Überlegenheit mit einem HR = 0,473 (95%-KI [0,324; 0,689],  $p < 0,001$ ).

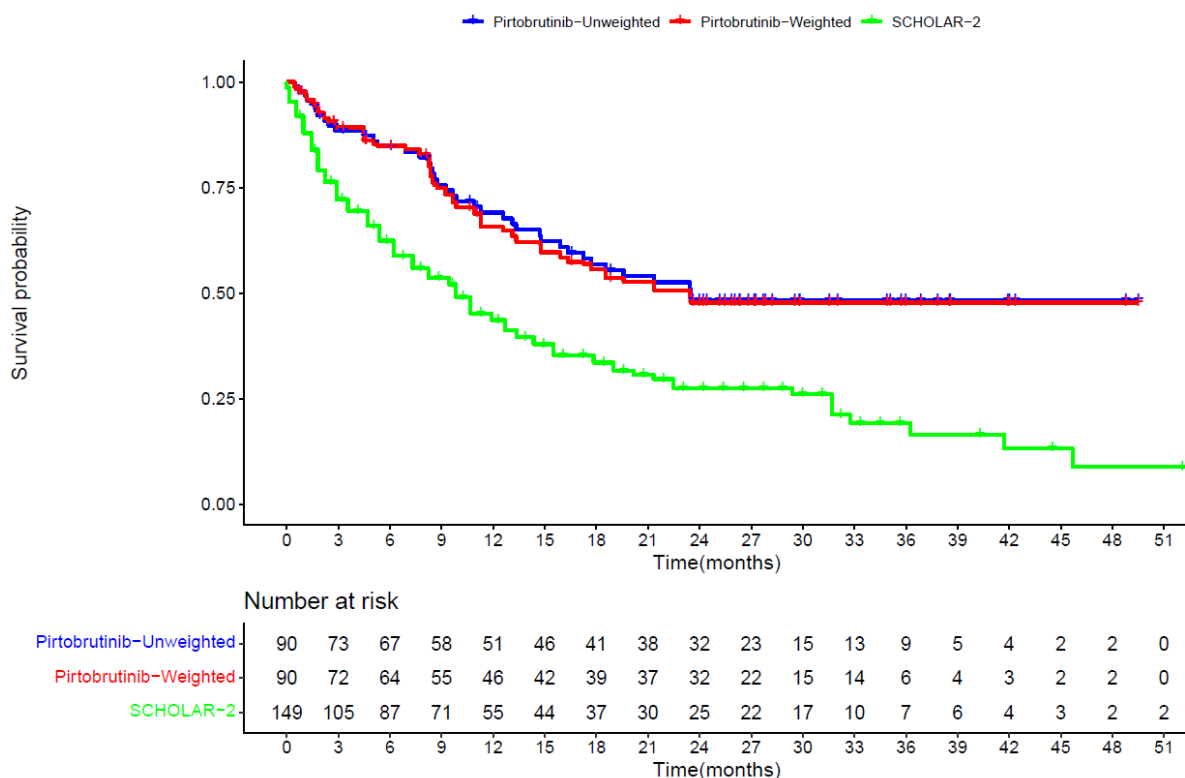


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – MAIC (Datenschnitt BRUIN: 29.07.2022)

MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison

Zusammenfassend ergibt sich aus dem MAIC ein Anhaltspunkt für einen statistisch signifikanten Vorteil von Pirtobrutinib gegenüber herkömmlichen Therapien wie Chemotherapien (z. B. Bendamustin in Kombination mit Rituximab) oder einer Lenalidomidhaltigen Therapie.

### **Gesamtfazit zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

Das MCL zeigt in 70 bis 90% der Fälle einen aggressiven Verlauf, mit einer ungünstigen Prognose. Während der Behandlung mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen kommt es rasch zu Rezidiven, die Ansprechdauer auf die Therapien ist kurz (16, 42). Unter den derzeit verfügbaren Therapien liegt die mediane Überlebenszeit für Patienten im Anwendungsgebiet bei unter einem Jahr (33-37). In der Post-BTKi-Situation sind die Therapieoptionen besonders stark limitiert und teils mit erheblichen Toxizitäten verbunden.

Ein erheblicher Teil der Patienten mit MCL entwickelt unter Behandlung mit einem kovalenten BTKi primäre und sekundäre Resistenzen gegenüber kovalenten BTKi, welche daraufhin ihre Wirksamkeit verlieren. Bei der Behandlung des MCL besteht also ein großer therapeutischer Bedarf für Arzneimittel, mit denen trotz der Vorbehandlung mit einem BTKi ein sehr gutes Ansprechen und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit erreicht werden kann.

Nun ist mit Pirtobrutinib der erste und einzige nicht-kovalente BTKi verfügbar, der auch bei Patienten, die zuvor mit einem BTKi behandelt worden waren, eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zeigt. Mit einem medianen Gesamtüberleben von knapp zwei Jahren ist ein deutlicher therapeutischer Fortschritt im Vergleich zu den herkömmlichen angewendeten Folgetherapien (z. B. Immunchemotherapien) festzustellen. Im MAIC zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen statistisch signifikanten Vorteil von Pirtobrutinib gegenüber herkömmlichen Therapien bezüglich des Gesamtüberlebens. Selbst die Dauer des Tumoransprechens unter Pirtobrutinib übersteigt das in der Literatur für vergleichbare Therapiesituationen im MCL beschriebene mediane Gesamtüberleben, welches bis zu ca. ein Jahr beträgt.

Das Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib erweist sich in der Studie BRUIN als insgesamt günstig. Bei lediglich ca. einem Drittel der Patienten trat ein schweres bzw. ein schwerwiegendes UE auf. Die Abbruchrate aufgrund UE im potenziellen Zusammenhang mit Pirtobrutinib betrug unter 5%.

Diese deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben und Tumoransprechen sowie das sehr günstige Sicherheitsprofil haben bereits vor der Zulassung von Pirtobrutinib zu einer Therapieempfehlung in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie der DGHO geführt, was den medizinischen Nutzen einer Pirtobrutinib Behandlung nochmals unabhängig verdeutlicht (10). Die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib wurden zudem im „Real-World-Setting“ durch eine kürzlich veröffentlichte, retrospektive Studie mit 10 MCL-Patienten (darunter 9 BTKi-vorbehandelte Patienten), die im Rahmen eines internationalen Arzneimittel-Härtefallprogramms behandelt wurden, bestätigt. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von

8,6 Monaten betrug die Gesamtansprechrate 70,0% (95%-KI: 34,8; 93,3), das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht (43).

Klasseneffekte von BTKi wurden unter Pirtobrutinib teils seltener beobachtet als unter den kovalenten BTKi. Die Hauptursachen für den Abbruch der Behandlung mit kovalenten BTKi, wie Ibrutinib, sind vor allem fehlendes Ansprechen bzw. Krankheitsprogression, sowie zu einem geringeren Anteil die therapiebedingte Toxizität (44, 45). Bezüglich der therapiebedingten Toxizität unter Ibrutinib veröffentlichte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der EMA Maßnahmen für die Risikominimierung aufgrund des erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiologische Ereignisse. Insbesondere wird auf ein erhöhtes Risiko für tödliche und schwere Herzrhythmusstörungen und Herzversagen bei der Anwendung von Ibrutinib hingewiesen (46). Die Patienten in der Studie BRUIN weisen aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters, Krankheitsstatus, Begleiterkrankungen und ihrer schweren Krankheitsvorgeschichte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Arrhythmien, Vorhofflimmern und Vorhofflattern, auf. Es handelt sich hierbei um bekannte Risiken bei der Behandlung mit kovalenten BTKi, wie Ibrutinib. Diese Ereignisse wurden unter der Behandlung mit dem nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib nur bei wenigen Patienten (3,7%) beobachtet.

Blutungen gehören ebenfalls zu den mit einer BTKi-Behandlung assoziierten Risiken. Der Zusammenhang zur BTKi-Therapie ist noch nicht vollständig bekannt, ist aber vermutlich durch die Begleiterkrankungen der Patienten bedingt, wodurch diese häufig gerinnungshemmende Therapien benötigen (47). Unter der Behandlung mit Pirtobrutinib traten nur bei 6 Patienten (3,7%) Blutungsereignisse von einem CTCAE-Grad 3 oder höher auf.

Das Risiko für Infektionen oder infektionsbedingte UE war, bedingt durch die Art der Erkrankung sowie gleichzeitiger Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Alter, Krankheitsstadium und frühere Behandlungen, bei den Studienpatienten zu Beginn der Studie BRUIN erhöht. Dieses Risiko kann durch die eigentlich beabsichtigte Immunsuppression der BTKi-Therapie noch erhöht werden. Die Infektionen wurden in erster Linie durch die gleichzeitige Einnahme von Virostatika und Antibiotika behandelt, sowie durch eine Dosisunterbrechung. Nur bei wenigen Patienten (3,7%) wurde die Behandlung mit Pirtobrutinib aufgrund einer Infektion abgesetzt.

Auch im Vergleich zu den Immunchemotherapien ist das Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib als positiv zu bewerten. Unter Immunchemotherapien in der Post-BTKi-Therapiesituation wurden von den hämatologischen UE Neutropenien am häufigsten berichtet, mit einer Spanne von 10% unter Venetoclax bis zu 87% unter einer Brexucabtagen autoleucel-Therapie. Häufige, nicht hämatologische UE umfassten Ermüdung, Diarrhö, Dyspnoe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Husten und Pyrexie (16). Die Inzidenz jeglicher SUE reichte von 34% unter Lenalidomid bis zu 68% unter einer Brexucabtagen autoleucel-Therapie. Von den SUE wurden Diarrhö, Dyspnoe, Pneumonie und Sepsis am häufigsten beobachtet (48, 49).

Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (z. B. Ibrutinib) und nicht-kovalenten BTKi (Pirtobrutinib) nach Progress oder Therapieabbruch aufgrund von inakzeptabler Toxizität ermöglicht wird. Denn ein Progress unter oder nach einer BTKi-basierten Behandlung bedeutete bisher in der Regel das Ende für eine gezielte Therapie über die BTK-Hemmung (50). Die Einführung des nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib legt den Grundstein für einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des MCL, da der für die MCL-Pathogenese hochrelevante B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweg nun weiterhin zugänglich bleibt, eine BTK-Hemmung weiterhin möglich ist und die Wirkstoffklasse nicht gewechselt werden muss. Pirtobrutinib zeigt nach vorheriger Therapie mit kovalenten BTKi eine bedeutsame, andauernde anti-Tumoraktivität in Form eines schnellen und anhaltenden Tumoransprechens bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil. In einer Patientenpopulation mit ohnehin stark limitierten, unzureichenden Therapieoptionen und ohne Standardtherapie sowie einer ausgesprochen schlechten Prognose stellt Pirtobrutinib somit eine vielversprechende Weiterentwicklung in der Therapielandschaft dar.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz liegt für Pirtobrutinib daher ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von mindestens beträchtlichem Ausmaß** vor.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                                                                         | Ausmaß des Zusatznutzens                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von mindestens beträchtlichem Ausmaß |
| BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)                                                                                 |                                                                                                  |

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen*

*indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

#### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Die initiale Zulassung basiert auf der laufenden, internationalen, multizentrischen, offenen Phase-1/2-Studie BRUIN.

Die Studie BRUIN ist eine große klinische Studie, in die zum Datenschnitt vom 31.01.2022 164 Patienten mit MCL eingeschlossen wurden, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden. In diesem Anwendungsgebiet ist bislang nur die CAR-T-Zell-Therapie Brexucabtagen autoleucel zugelassen (51).

Gemäß der Definition der EU-Legislative für Orphan Drugs handelt es sich um ein seltenes Leiden, wenn bei weniger als fünf Erkrankungen pro 10.000 Personen von der Erkrankung betroffen sind (52). Die Inzidenz der NHL in Deutschland beträgt 18.336 Patienten, wobei das MCL einen Anteil von 4% (Frauen) bzw. 7% (Männer) ausmacht (53, 54). Dies entspricht einer Inzidenzrate von 1,25 Patienten pro 100.000 Einwohner (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3) (55), womit das MCL zu den seltenen Erkrankungen zählt.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung stellt die Zulassungsstudie BRUIN die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pirtobrutinib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom dar, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die*

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

*verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung. 2021-B-150: Pirtobrutinib zur Behandlung des Mantelzelllymphoms. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom). Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. 2023.
3. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: Oktober 2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2024.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2023.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
7. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-58.
8. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv62-iv71.
9. McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;182(1):46-62.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 02.07.2024]
11. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.
12. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 11.05.2023]
13. Doorduijn J, Buijt I, van der Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma

- treated with CHOP chemotherapy. *European Journal of Haematology*. 2005;75(2):116-23.
14. Bond DA, Martin P, Maddocks KJ. Relapsed Mantle Cell Lymphoma: Current Management, Recent Progress, and Future Directions. *J Clin Med*. 2021;10(6).
  15. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol*. 2015;94(12):2025-32.
  16. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(6):710-25.
  17. Tessoulin B, Bouabdallah K, Burroni B, Lamy T, Gressin R, Cartron G, et al. Safety and efficacy of temsirolimus in combination with three different immuno-chemotherapy regimens in relapse and refractory mantle cell lymphoma, final results of the T3 phase IB trial of the LYSA. *Annals of Hematology*. 2020;99(8):1771-8.
  18. Teva GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva® 1mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2018.
  19. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2022.
  20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0. 2023.
  21. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397(10277):892-901.
  22. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(24):3988-97.
  23. Roeker LE, Coombs CC, Shah NN, Jurczak W, Woyach JA, Cheah CY, et al. Safety of Extended Pirtobrutinib Exposure in Relapsed and/or Refractory B-Cell Malignancies. *Acta Haematologica*. 2024:1-17.
  24. Shah NN, Wang M, Roeker LE, Patel K, Woyach JA, Wierda WG, et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. *Haematologica*. 2024.
  25. clinicalTrials.gov. NCT03740529: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740529>. [Zugriff am: 03.12.2024]
  26. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2018-003340-24: 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). 2019. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003340-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003340-24). [Zugriff am: 03.12.2024]
  27. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). JPRN-jRCT2031200245: 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) - BRUIN. 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200245>. [Zugriff am: 03.12.2024]
  28. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT03740529: 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) 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740529>. [Zugriff am: 03.12.2024]
29. 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 1.0 2022.
  30. 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.
  31. Eli Lilly and Company. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients With Prior cBTKi: Updated Safety and Efficacy, Including High-Risk Subgroup Analyses From the Phase 1/2 BRUIN Study. Infographic by Lilly using data from the presentation at the American Society of Hematology 65th Annual Meeting; San Diego, CA; December 9-12, 2023. Abstract #981. 2023.
  32. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology*. 2024;204(1):108-26.
  33. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemeister FB, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1175-9.
  34. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a “real world” study. *Hematological Oncology*. 2017;35(4):528-35.
  35. Burkart M, Karmali R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *J Pers Med*. 2022;12(3):376.
  36. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(12):1559-63.
  37. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104(2):e68-e71.
  38. Kaufman HL, Andtbacka RHI, Collichio FA, Wolf M, Zhao Z, Shilkrut M, et al. Durable response rate as an endpoint in cancer immunotherapy: insights from oncolytic virus clinical trials. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):72.
  39. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. *Br J Haematol*. 2023;202(4):749-59.
  40. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7.
  41. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.

42. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol.* 2021;195(2):162-73.
43. Aydılek E, Wulf G, Schwarz F, Bacher U, Rummel M, Stiefel O, et al. Outcomes of pirtobrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma in compassionate use program in Europe. *Cancer Medicine.* 2024;13(10):e7289.
44. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507-16.
45. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10020):770-8.
46. European Medicines Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2022. 2022.
47. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. *Cancers (Basel).* 2021;13(5).
48. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):171.
49. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-42.
50. Wen T, Wang J, Shi Y, Qian H, Liu P. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia.* 2021;35(2):312-32.
51. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) 0,4 – 2 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: April 2024.
52. European Medicines Agency (EMA). Orphan medicines in the EU. 2023.
53. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
54. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Letzte Aktualisierung: 13. September 2022. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 02.07.2024]
55. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der GKV-Zielpopulation. 2025.
56. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, TREND Group. Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement. *American Journal of Public Health.* 2004;94.
57. Loxo Oncology Inc. Clinical Protocol 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). 2023.
58. Loxo Oncology Inc. Interim Clinical Study Report Statistical Analysis Plan. Protocol LOXO-BTK-18001 Version 3.0. 2023.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04                                                                                                                                   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/                                                                                                                                         | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/                                                                                                                   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.                                                                                                                          | 714228          |
| 4                      | or/1-3                                                                                                                                                     | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.                                                                                                                                           | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.                                                                                                                             | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.                                                                                                                                               | 388057          |
| 8                      | or/6-7                                                                                                                                                     | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8                                                                                                                                                  | 633             |

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die bibliografische Literaturrecherche für Studien mit Pirtobrutinib erfolgte für alle Studientypen gleichzeitig. Nach der Selektion der Studien wurde die Anzahl der identifizierten RCT dokumentiert.

Tabelle 4-79 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Dokumentation der Recherche in MEDLINE

|                        |                                                                                                                                                 |                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 27, 2024 |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                            |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.12.2024                                                                                                                                      |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 to November 27, 2024                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | kein Suchfilter verwendet                                                                                                                       |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                             | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (Pirtobrutinib or LOXO-305 or LOXO305 or LOXO 305 or RXC-005 or RXC005 or RXC 005 or LY-3527727 or LY3527727 or LY 3527727 or Jaypirca).mp.     | 108             |

Tabelle 4-80 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Dokumentation der Recherche in Embase

|                        |                                                                                                                                             |                 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                        |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.12.2024                                                                                                                                  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 to 2024 November 27                                                                                                                    |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | kein Suchfilter verwendet                                                                                                                   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                         | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (Pirtobrutinib or LOXO-305 or LOXO305 or LOXO 305 or RXC-005 or RXC005 or RXC 005 or LY-3527727 or LY3527727 or LY 3527727 or Jaypirca).mp. | 471             |

Tabelle 4-81 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Dokumentation der Recherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials

|                        |                                                                           |  |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2024 |  |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                      |  |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.12.2024                                                                |  |
| <b>Zeitsegment</b>     | October 2024                                                              |  |
| <b>Suchfilter</b>      | kein Suchfilter verwendet                                                 |  |

| # | Suchbegriffe                                                                                                                                | Ergebnis |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1 | (Pirtobrutinib or LOXO-305 or LOXO305 or LOXO 305 or RXC-005 or RXC005 or RXC 005 or LY-3527727 or LY3527727 or LY 3527727 or Jaypirca).mp. | 46       |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die bibliografische Literaturrecherche für Studien mit Pirtobrutinib erfolgte für alle Studientypen gleichzeitig. Nach der Selektion der Studien wurde die Anzahl der identifizierten RCT dokumentiert.

Tabelle 4-82 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

| <b>Datenbankname</b>   | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 27, 2024 |          |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                            |          |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.12.2024                                                                                                                                      |          |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 to November 27, 2024                                                                                                                       |          |
| <b>Suchfilter</b>      | kein Suchfilter verwendet                                                                                                                       |          |
| #                      | Suchbegriffe                                                                                                                                    | Ergebnis |
| 1                      | (Pirtobrutinib or LOXO-305 or LOXO305 or LOXO 305 or RXC-005 or RXC005 or RXC 005 or LY-3527727 or LY3527727 or LY 3527727 or Jaypirca).mp.     | 108      |

Tabelle 4-83 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in Embase

|                        |                                                                                                                                             |                 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                        |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.12.2024                                                                                                                                  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 to 2024 November 27                                                                                                                    |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | kein Suchfilter verwendet                                                                                                                   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                         | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (Pirtobrutinib or LOXO-305 or LOXO305 or LOXO 305 or RXC-005 or RXC005 or RXC 005 or LY-3527727 or LY3527727 or LY 3527727 or Jaypirca).mp. | 471             |

Tabelle 4-84 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials

|                        |                                                                                                                                             |                 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2024                                                                   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                        |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.12.2024                                                                                                                                  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | October 2024                                                                                                                                |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | kein Suchfilter verwendet                                                                                                                   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                         | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (Pirtobrutinib or LOXO-305 or LOXO305 or LOXO 305 or RXC-005 or RXC005 or RXC 005 or LY-3527727 or LY3527727 or LY 3527727 or Jaypirca).mp. | 46              |

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|                                                      |                                                                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356                                                          |
| <b>Treffer</b>                                       | 169                                                                             |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Suche in Studienregistern nach Studien mit Pirtobrutinib erfolgte für alle Studientypen gleichzeitig. Nach der Selektion der Studien wurde die Anzahl der identifizierten RCT dokumentiert.

Tabelle 4-85 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov

|                          |                                                                                                             |                                                                                                                                             |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>   | ClinicalTrials.gov                                                                                          |                                                                                                                                             |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a> |                                                                                                                                             |
| <b>Datum der Suche</b>   | 02.12.2024                                                                                                  |                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Advanced Search                                                                                             |                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>     | Condition or disease:                                                                                       |                                                                                                                                             |
|                          | Intervention/treatment:                                                                                     | Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LOXO305 OR "LOXO 305" OR RXC-005 OR RXC005 OR "RXC 005" OR LY3527727 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR Jaypirca |
|                          | Other terms                                                                                                 |                                                                                                                                             |
| <b>Treffer</b>           | 43                                                                                                          |                                                                                                                                             |

Tabelle 4-86 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Dokumentation der Recherche in EU-CTR

|                        |                                                                                                                                             |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                                 |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>               |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.12.2024                                                                                                                                  |
| <b>Suchstrategie</b>   | Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LOXO305 OR "LOXO 305" OR RXC-005 OR RXC005 OR "RXC 005" OR LY3527727 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR Jaypirca |
| <b>Treffer</b>         | 6                                                                                                                                           |

Tabelle 4-87 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Dokumentation der Recherche in ICTRP

|                          |                                                                                                     |                                                                                                                                             |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>   | WHO International Clinical Trial Registry Platform                                                  |                                                                                                                                             |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx">https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx</a> |                                                                                                                                             |
| <b>Datum der Suche</b>   | 02.12.2024                                                                                          |                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Advanced Search                                                                                     |                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>     | Condition:                                                                                          |                                                                                                                                             |
|                          | Intervention:                                                                                       | Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LOXO305 OR "LOXO 305" OR RXC-005 OR RXC005 OR "RXC 005" OR LY3527727 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR Jaypirca |
|                          | Recruitment status:                                                                                 | All                                                                                                                                         |
| <b>Treffer</b>           | 52                                                                                                  |                                                                                                                                             |

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in Studienregistern nach Studien mit Pirtobrutinib erfolgte für alle Studientypen gleichzeitig. Nach der Selektion der Studien wurde die Anzahl der identifizierten RCT dokumentiert.

Tabelle 4-88 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov

|                          |                                                                                                             |                                                                                                                                             |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>   | ClinicalTrials.gov                                                                                          |                                                                                                                                             |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a> |                                                                                                                                             |
| <b>Datum der Suche</b>   | 02.12.2024                                                                                                  |                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Advanced Search                                                                                             |                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>     | Condition or disease:                                                                                       |                                                                                                                                             |
|                          | Intervention/treatment:                                                                                     | Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LOXO305 OR "LOXO 305" OR RXC-005 OR RXC005 OR "RXC 005" OR LY3527727 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR Jaypirca |
|                          | Other terms                                                                                                 |                                                                                                                                             |
| <b>Treffer</b>           | <b>43</b>                                                                                                   |                                                                                                                                             |

Tabelle 4-89 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in EU-CTR

|                        |                                                                                                                                             |  |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                                 |  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>               |  |
| <b>Datum der Suche</b> | 02.12.2024                                                                                                                                  |  |
| <b>Suchstrategie</b>   | Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LOXO305 OR "LOXO 305" OR RXC-005 OR RXC005 OR "RXC 005" OR LY3527727 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR Jaypirca |  |
| <b>Treffer</b>         | <b>6</b>                                                                                                                                    |  |

Tabelle 4-90 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ICTRP

|                          |                                                                                                     |                                                                                                                                             |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>   | WHO International Clinical Trial Registry Platform                                                  |                                                                                                                                             |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx">https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx</a> |                                                                                                                                             |
| <b>Datum der Suche</b>   | 02.12.2024                                                                                          |                                                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Advanced Search                                                                                     |                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>     | Condition:                                                                                          |                                                                                                                                             |
|                          | Intervention:                                                                                       | Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LOXO305 OR "LOXO 305" OR RXC-005 OR RXC005 OR "RXC 005" OR LY3527727 OR LY-3527727 OR "LY 3527727" OR Jaypirca |
|                          | Recruitment status:                                                                                 | All                                                                                                                                         |
| <b>Treffer</b>           | <b>52</b>                                                                                           |                                                                                                                                             |

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1.  | Aydilek E, Wulf G, Schwarz F, Bacher U, Rummel M, Stiefel O, Kerkhoff A, Maulhardt M, Melchardt T, Pabst T, Lenz G, Shumilov E, (et al.), 2024, Outcomes of pirtobrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma in compassionate use program in Europe, Cancer Medicine. 13(10) (no pagination), , (no pagination)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | A5 anderer Studententyp    |
| 2.  | Cohen J.B, Shah N.N, Alencar A.J, Gerson J.N, Patel M.R, Fakhri B, Jurczak W, Tan X.N, Lewis K.L, Fenske T, Coombs C.C, Flinn I.W, Lewis D.J, Gouill S.L, Palomba M.L, Woyach J.A, Pagel J.M, Lamanna N, Barve M.A, Ghia P, Eyre T.A, Zinzani P.L, Ujjani C.S, Koh Y, Izutsu K, Lech-Maranda E, Tam C.S, Sundaram S, Yin M, Nair B, Tsai D.E, Balbas M, Mato A.R, Cheah C.Y, Wang M.L, (et al.), 2022, MCL-133 Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results From the Phase 1/2 BRUIN Study, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 22(Supplement 2) (pp S394-S395), , 22(Supplement 2) | A7 anderer Publikationstyp |
| 3.  | Lamanna N, Tam C.S, Woyach J.A, Alencar A.J, Palomba M.L, Zinzani P.L, Flinn I.W, Fakhri B, Cohen J.B, Kontos A, König H, Ruppert A.S, Chatterjee A, Sizelove R, Compte L, Tsai D.E, Jurczak W, (et al.), 2024, Evaluation of bleeding risk in patients who received pirtobrutinib in the presence or absence of antithrombotic therapy, eJHaem. 5(5) (pp 929-939), , 5(5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | A1 andere Population       |
| 4.  | Mato A.R, Shah N.N, Jurczak W, Cheah C.Y, Pagel J.M, Woyach J.A, Fakhri B, Eyre T.A, Lamanna N, Patel M.R, Alencar A, Lech-Maranda E, Wierda W.G, Coombs C.C, Gerson J.N, Ghia P, Le Gouill S, Lewis D.J, Sundaram S, Cohen J.B, Flinn I.W, Tam C.S, Barve M.A, Kuss B, Taylor J, Abdel-Wahab O, Schuster S.J, Palomba M.L, Lewis K.L, Roeker L.E, Davids M.S, Tan X.N, Fenske T.S, Wallin J, Tsai D.E, Ku N.C, Zhu E, Chen J, Yin M, Nair B, Ebata K, Marella N, Brown J.R, Wang M, (et al.), 2021, Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study, The Lancet. 397(10277) (pp 892-901), , 397(10277)                                     | A5 anderer Studententyp    |

| Nr. | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 5.  | Roeker L.E, Coombs C.C, Shah N.N, Jurczak W, Woyach J.A, Cheah C.Y, Patel K, Maddocks K, Wang Y, Zinzani P.L, Munir T, Koh Y, Thompson M.C, Muehlenbein C.E, Wang C, Sizelove R, Abhyankar S, Hasanabba S, Tsai D.E, Eyre T.A, Wang M, (et al.), 2024, Safety of extended pirtobrutinib exposure in relapsed and/or refractory B-cell malignancies, Acta haematologica. (no pagination), , (no pagination)                                                                                                                                                                                                          | A5 anderer Studientyp |
| 6.  | Salles G, Chen J.M.H, Zhang I, Kerbauf F, Wu J.J, Wade S.W, Nunes A, Feng C, Kloos I, Peng W, Snider J.T, Maciel D, Chan K, Keeping S, Shah B, (et al.), 2024, Matching-Adjusted Indirect Comparison of Brexucabtagene Autoleucel (ZUMA-2) and Pirtobrutinib (BRUIN) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Advances in Therapy. 41(5) (pp 1938-1952), , 41(5)                                                                                                                                                              | A5 anderer Studientyp |
| 7.  | Shah N.N, Wang M, Roeker L.E, Patel K, Woyach J.A, Wierda W.G, Ujjani C.S, Eyre T.A, Zinzani P.L, Alencar A.J, Ghia P, Lamanna N, Hoffmann M.S, Patel M.R, Flinn I, Gerson J.N, Ma S, Coombs C.C, Cheah C.Y, Lech-Maranda E, Fakhri B, Kim W.S, Barve M.A, Cohen J.B, Jurczak W, Munir T, Thompson M.C, Tsai D.E, Bao K, Cangemi N.A, Kherani J.F, Walgren R.A, Han H, Ruppert A.S, Brown J.R, (et al.), 2024, Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial, Haematologica. (no pagination), , (no pagination) | A5 anderer Studientyp |
| 8.  | Wang M.L, Jurczak W, Zinzani P.L, Eyre T.A, Cheah C.Y, Ujjani C.S, Koh Y, Izutsu K, Gerson J.N, Flinn I, Tessoulin B, Alencar A.J, Ma S, Lewis D, Lech-Maranda E, Rhodes J, Patel K, Maddocks K, Lamanna N, Wang Y, Tam C.S, Munir T, Nagai H, Hernandez-Ilizaliturri F, Kumar A, Fenske T.S, Seymour J.F, Zelenetz A.D, Nair B, Tsai D.E, Balbas M, Walgren R.A, Abada P, Wang C, Zhao J, Mato A.R, Shah N.N, (et al.), 2023, Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma, Journal of Clinical Oncology. 41(24) (pp 3988-3997), , 41(24)                            | A5 anderer Studientyp |

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

| Nr. | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1.  | Aydilek E, Wulf G, Schwarz F, Bacher U, Rummel M, Stiefel O, Kerkhoff A, Maulhardt M, Melchardt T, Pabst T, Lenz G, Shumilov E, (et al.), 2024, Outcomes of pirtobrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma in compassionate use program in Europe, Cancer Medicine. 13(10) (no pagination), , (no pagination)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | A5 anderer Studientyp      |
| 2.  | Cohen J.B, Shah N.N, Alencar A.J, Gerson J.N, Patel M.R, Fakhri B, Jurczak W, Tan X.N, Lewis K.L, Fenske T, Coombs C.C, Flinn I.W, Lewis D.J, Gouill S.L, Palomba M.L, Woyach J.A, Pagel J.M, Lamanna N, Barve M.A, Ghia P, Eyre T.A, Zinzani P.L, Ujjani C.S, Koh Y, Izutsu K, Lech-Maranda E, Tam C.S, Sundaram S, Yin M, Nair B, Tsai D.E, Balbas M, Mato A.R, Cheah C.Y, Wang M.L, (et al.), 2022, MCL-133 Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma: Updated Results From the Phase 1/2 BRUIN Study, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 22(Supplement 2) (pp S394-S395), , 22(Supplement 2) | A7 anderer Publikationstyp |
| 3.  | Lamanna N, Tam C.S, Woyach J.A, Alencar A.J, Palomba M.L, Zinzani P.L, Flinn I.W, Fakhri B, Cohen J.B, Kontos A, Konig H, Ruppert A.S, Chatterjee A, Sizelove R, Compte L, Tsai D.E, Jurczak W, (et al.), 2024, Evaluation of bleeding risk in patients who received pirtobrutinib in the presence or absence of antithrombotic therapy, eJHaem. 5(5) (pp 929-939), , 5(5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | A1 andere Population       |
| 4.  | Salles G, Chen J.M.H, Zhang I, Kerbauf F, Wu J.J, Wade S.W, Nunes A, Feng C, Kloos I, Peng W, Snider J.T, Maciel D, Chan K, Keeping S, Shah B, (et al.), 2024, Matching-Adjusted Indirect Comparison of Brexucabtagene Autoleucel (ZUMA-2) and Pirtobrutinib (BRUIN) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Advances in Therapy. 41(5) (pp 1938-1952), , 41(5)                                                                                                                                                                                                                             | A5 anderer Studientyp      |

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-91 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – Suche nach RCT (inkl. Suche nach weiteren Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Register | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|----------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| CT.gov   | 43          | 43 (Nr. 1 – 43)                  | 0                                |
| EU-CTR   | 6           | 6 (Nr. 44 – 49)                  | 0                                |
| ICTRP    | 52          | 52 (Nr. 50 – 101)                | 0                                |
| Summe    | 101         | 101                              | 0                                |

| Nr.                                | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund       |
|------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
| 1.                                 | NCT03740529 | 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). ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03740529">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03740529</a>                      | A5 anderer Studientyp |
| 2.                                 | NCT04477291 | A Phase 1a/b Trial of CG-806 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes. ClinicalTrials.gov. 0-06. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04477291">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04477291</a>                                                           | A1 andere Population  |
| 3.                                 | NCT04662255 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 Versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients With Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN MCL-321). ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662255">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662255</a> | A1 andere Population  |
| 4.                                 | NCT04666038 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 Versus Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab                                                                                                                                                                                                                                                                               | A1 andere Population  |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund            |
|-----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|     |             | or Bendamustine Plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04666038">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04666038</a>                                                                                                            |                            |
| 5.  | NCT04849416 | A Phase 2 Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04849416">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04849416</a>                                                                          | A1 andere Population       |
| 6.  | NCT04965493 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab Versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322). ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04965493">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04965493</a> | A2 andere Intervention     |
| 7.  | NCT05023980 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Bendamustine Plus Rituximab in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05023980">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05023980</a>                                                      | A1 andere Population       |
| 8.  | NCT05024045 | A Phase 1 Study of Oral LOXO-338, a Selective BCL-2 Inhibitor, in Patients With Advanced Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05024045">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05024045</a>                                                                                                                             | A2 andere Intervention     |
| 9.  | NCT05134337 | A Phase 1, Open Label, Two-part, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Strong CYP3A4 Inhibitor (Itraconazole) and CYP3A4 Inducer (Rifampin) on the Pharmacokinetics of LOXO 305 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134337">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134337</a>        | A1 andere Population       |
| 10. | NCT05134350 | A Phase 1, Open Label, Randomized, 2-Way Crossover, 3-Period Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134350">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134350</a>                                                   | A1 andere Population       |
| 11. | NCT05172700 | Expanded Access Program for Pirtobrutinib for Previously Treated B-Cell Cancers. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].                                                                                                                                                                                                                                                                                                | A7 anderer Publikationstyp |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |             | Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05172700">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05172700</a>                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |
| 12. | NCT05176314 | A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Doses of Pirtobrutinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05176314">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05176314</a> | A1 andere Population   |
| 13. | NCT05254743 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-314). ClinicalTrials.gov. 7-22. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05254743">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05254743</a>          | A1 andere Population   |
| 14. | NCT05283720 | Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720</a>                      | A2 andere Intervention |
| 15. | NCT05317936 | Pirtobrutinib (LOXO-305) Consolidation for MRD Eradication in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL) Treated With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05317936">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05317936</a>                     | A1 andere Population   |
| 16. | NCT05529069 | Phase II Study of Pirtobrutinib With Venetoclax In Relapsed-Refractory MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05529069">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05529069</a>                                                                            | A2 andere Intervention |
| 17. | NCT05536349 | Time-limited Triplet Combination of Pirtobrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Patients With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Richter Transformation (RT). ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05536349">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05536349</a>   | A1 andere Population   |
| 18. | NCT05602363 | A Phase 1b Study of Oral AS-1763 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05602363">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05602363</a>                                  | A2 andere Intervention |
| 19. | NCT05643235 | Implanted Loop Recorders (ILR) for the Detection and Management of Arrhythmia in Patients Treated With Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors.                                                                                                                                                                                                                                      | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |             | ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05643235">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05643235</a>                                                                                                                                                                                                                           |                        |
| 20. | NCT05677919 | MC210806 Phase 2 Study of MRD Guided, FIxed DuRation TherApy for Previously Untreated Chronic Lymphocytic LeukEmia with Pirtobrutinib and Venetoclax (MIRACLE). ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05677919">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05677919</a>                                                           | A1 andere Population   |
| 21. | NCT05734495 | A Phase II Study Evaluating Venetoclax and Pirtobrutinib in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05734495">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05734495</a>                                                                                                             | A1 andere Population   |
| 22. | NCT05833763 | An Open-label, Single-arm, Phase 2 Trial of GLOfitamab and Pirtobrutinib (LOXo-305) in Patients With Mantle Cell Lymphoma and Prior Exposure to a BTK Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 0-12. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05833763">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05833763</a>                                                          | A2 andere Intervention |
| 23. | NCT05990465 | Phase I Study of LV20.19 CAR T-cells in Combination with Pirtobrutinib for Relapsed, Refractory B-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05990465">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05990465</a>                                                                                                      | A2 andere Intervention |
| 24. | NCT06104683 | A Phase 2, Randomized Study of Pirtobrutinib Versus Placebo in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06104683">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06104683</a>                                                                                                                | A1 andere Population   |
| 25. | NCT06165146 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Pirtobrutinib (LOXO-305) on the Pharmacokinetics of Repaglinide (CYP2C8 Substrate) in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06165146">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06165146</a> | A1 andere Population   |
| 26. | NCT06180954 | A Phase I, Open-label, Two-part Study of the Absorption, Metabolism, Excretion, and the Absolute Bioavailability of [14C]-LOXO-305 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180954">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180954</a>                                                              | A1 andere Population   |
| 27. | NCT06180967 | A Phase I, Open Label, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Intravenous and Oral Midazolam (CYP3A4 Substrate) in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 9-03. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:                                                                                                 | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund      |
|-----|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|     |             | <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180967">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180967</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                      |
| 28. | NCT06180980 | A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Pirtobrutinib (LOXO-305) in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180980">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180980</a>                                                       | A1 andere Population |
| 29. | NCT06181006 | A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06181006">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06181006</a>                                                                                                        | A1 andere Population |
| 30. | NCT06190678 | An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Renally Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190678">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190678</a>               | A1 andere Population |
| 31. | NCT06190691 | An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190691">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190691</a>           | A1 andere Population |
| 32. | NCT06194214 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of Digoxin (P-Glycoprotein Substrate) in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06194214">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06194214</a> | A1 andere Population |
| 33. | NCT06215430 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on CYP1A2, CYP2C9, and CYP2C19 Substrates Using a Probe Drug Cocktail in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215430">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215430</a>                           | A1 andere Population |
| 34. | NCT06215521 | A Phase I, Single-Dose, Randomized, Partially Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of LOXO-305 on QTc Interval in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:                                                                                                                                                                        | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |             | <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215521">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215521</a>                                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| 35. | NCT06252675 | A Multicenter Phase 2 Study of Glofitamab with Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06252675">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06252675</a>                                                   | A2 andere Intervention |
| 36. | NCT06258174 | A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Compare the PK of Pirtobrutinib (LOXO-305) Tablets. ClinicalTrials.gov. 9-28. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06258174">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06258174</a>                                                 | A1 andere Population   |
| 37. | NCT06263491 | Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab (PR) in Previously Untreated Low and Intermediate Risk MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06263491">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06263491</a>                          | A1 andere Population   |
| 38. | NCT06333262 | A Phase 2 Study of Fixed Duration Therapy With Pirtobrutinib and Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (POP). ClinicalTrials.gov. 4-22. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06333262">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06333262</a>                       | A1 andere Population   |
| 39. | NCT06390956 | A Phase II Study of Pirtobrutinib in Combination With Rituximab in Newly Diagnosed Marginal Zone Lymphoma: A Risk Adapted Approach. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06390956">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06390956</a>                             | A1 andere Population   |
| 40. | NCT06466122 | Phase 2 Study of Combination Pirtobrutinib (LOXO-305) and Venetoclax in CLL Patients With Resistance to Covalent BTKi. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06466122">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06466122</a>                                          | A2 andere Intervention |
| 41. | NCT06522386 | GATE1: A Multicenter Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab and Venetoclax Combination Therapy for Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06522386">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06522386</a> | A1 andere Population   |
| 42. | NCT06553872 | A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib and Brexucabtagene Autoleucel in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 8-23. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06553872">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06553872</a>            | A2 andere Intervention |

| Nr.                                         | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund        |
|---------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 43.                                         | NCT06588478    | A Phase 2, Open-Label, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of 3 Doses of Pirtobrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Who Previously Received Treatment With a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06588478">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06588478</a> | A1 andere Population   |
| <b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |
| 44.                                         | 2018-003340-24 | 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). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003340-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003340-24</a>                                                                            | A5 anderer Studientyp  |
| 45.                                         | 2020-004553-72 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN MCL-321). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004553-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004553-72</a>                                                       | A1 andere Population   |
| 46.                                         | 2020-004554-30 | 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). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004554-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004554-30</a>   | A1 andere Population   |
| 47.                                         | 2021-003206-41 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-314). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003206-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003206-41</a>                                                                      | A1 andere Population   |
| 48.                                         | 2021-000043-49 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-322). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000043-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000043-49</a>     | A2 andere Intervention |

| Nr.                                                               | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 49.                                                               | 2021-001234-20 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-313). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001234-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001234-20</a>               | A1 andere Population   |
| <b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| 50.                                                               | NCT03740529    | 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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740529">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740529</a>                                                                          | A5 anderer Studientyp  |
| 51.                                                               | NCT04666038    | 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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666038">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666038</a> | A1 andere Population   |
| 52.                                                               | NCT04849416    | A Phase 2 Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04849416">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04849416</a>                                                                            | A1 andere Population   |
| 53.                                                               | NCT04965493    | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab Versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965493">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965493</a>   | A2 andere Intervention |
| 54.                                                               | NCT05023980    | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Bendamustine Plus Rituximab in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05023980">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05023980</a>                                                        | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund            |
|-----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 55. | NCT05024045 | A Phase 1 Study of Oral LOXO-338, a Selective BCL-2 Inhibitor, in Patients With Advanced Hematologic Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024045">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024045</a>                                                                                                                      | A2 andere Intervention     |
| 56. | NCT05134337 | A Phase 1, Open Label, Two-part, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Strong CYP3A4 Inhibitor (Itraconazole) and CYP3A4 Inducer (Rifampin) on the Pharmacokinetics of LOXO 305 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134337">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134337</a> | A1 andere Population       |
| 57. | NCT05134350 | A Phase 1, Open Label, Randomized, 2-Way Crossover, 3-Period Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134350">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134350</a>                                            | A1 andere Population       |
| 58. | NCT05172700 | Expanded Access Program for Pirtobrutinib for Previously Treated B-Cell Cancers. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05172700">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05172700</a>                                                                                                                                                        | A7 anderer Publikationstyp |
| 59. | NCT05176314 | A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Doses of Pirtobrutinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176314">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176314</a>                                                  | A1 andere Population       |
| 60. | NCT05254743 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-314). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05254743">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05254743</a>                                                           | A1 andere Population       |
| 61. | NCT05317936 | Pirtobrutinib (LOXO-305) Consolidation for MRD Eradication in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL) Treated With Venetoclax. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05317936">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05317936</a>                                                                      | A1 andere Population       |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |             | <u>5317936</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                        |
| 62. | NCT05529069 | Phase II Study of Pirtobrutinib With Venetoclax In Relapsed-Refractory MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05529069">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05529069</a>                                                                          | A2 andere Intervention |
| 63. | NCT05536349 | Time-limited Triplet Combination of Pirtobrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Patients With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Richter Transformation (RT). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536349">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536349</a> | A1 andere Population   |
| 64. | NCT05677919 | Phase 2 Study of MRD Guided, FIxed DuRation TherApy for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With Pirtobrutinib and Venetoclax (MIRACLE). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677919">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677919</a>                               | A1 andere Population   |
| 65. | NCT05734495 | A Phase II Study Evaluating Venetoclax and Pirtobrutinib in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734495">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734495</a>                                                                        | A1 andere Population   |
| 66. | NCT05833763 | An Open-label, Single-arm, Phase 2 Trial of GLOfitamab and Pirtobrutinib (LOXo-305) in Patients With Mantle Cell Lymphoma and Prior Exposure to a BTK Inhibitor. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05833763">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05833763</a>                     | A2 andere Intervention |
| 67. | NCT05990465 | Phase I Study of LV20.19 CAR T-cells in Combination with Pirtobrutinib for Relapsed, Refractory B-cell Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990465">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990465</a>                                                                 | A2 andere Intervention |
| 68. | NCT06104683 | A Phase 2, Randomized Study of Pirtobrutinib Versus Placebo in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06104683">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06104683</a>                                                                           | A1 andere Population   |
| 69. | NCT06165146 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Pirtobrutinib (LOXO-305) on the Pharmacokinetics of Repaglinide (CYP2C8 Substrate) in Healthy Subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].                                                                                                                                   | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund      |
|-----|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|     |             | Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06165146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06165146</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                      |
| 70. | NCT06180954 | A Phase I, Open-label, Two-part Study of the Absorption, Metabolism, Excretion, and the Absolute Bioavailability of [14C]-LOXO-305 in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180954">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180954</a>                                                                                 | A1 andere Population |
| 71. | NCT06180967 | A Phase I, Open Label, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Intravenous and Oral Midazolam (CYP3A4 Substrate) in Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180967">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180967</a> | A1 andere Population |
| 72. | NCT06180980 | A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Pirtobrutinib (LOXO-305) in Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180980">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180980</a>                                                    | A1 andere Population |
| 73. | NCT06181006 | A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06181006">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06181006</a>                                                                                                     | A1 andere Population |
| 74. | NCT06190678 | An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Renally Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190678">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190678</a>            | A1 andere Population |
| 75. | NCT06190691 | An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190691">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190691</a>        | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 76. | NCT06194214 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of Digoxin (P-Glycoprotein Substrate) in Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06194214">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06194214</a> | A1 andere Population   |
| 77. | NCT06252675 | A Multicenter Phase 2 Study of Glofitamab With Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06252675">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06252675</a>                                                                                                                                   | A2 andere Intervention |
| 78. | NCT06258174 | A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Compare the PK of Pirtobrutinib (LOXO-305) Tablets. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258174">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258174</a>                                                                                                                                 | A1 andere Population   |
| 79. | NCT06263491 | Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab (PR) in Previously Untreated Low and Intermediate Risk MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06263491">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06263491</a>                                                                                                          | A1 andere Population   |
| 80. | NCT06333262 | A Phase 2 Study of Fixed Duration Therapy With Pirtobrutinib and Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (POP). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06333262">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06333262</a>                                                                                                       | A1 andere Population   |
| 81. | NCT06390956 | A Phase II Study of Pirtobrutinib in Combination With Rituximab in Newly Diagnosed Marginal Zone Lymphoma: A Risk Adapted Approach. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06390956">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06390956</a>                                                                                                             | A1 andere Population   |
| 82. | NCT06466122 | Phase 2 Study of Combination Pirtobrutinib (LOXO-305) and Venetoclax in CLL Patients With Resistance to Covalent BTKi. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06466122">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06466122</a>                                                                                                                          | A2 andere Intervention |
| 83. | NCT06522386 | GATE1: A Multicenter Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab and Venetoclax Combination Therapy for Patients With Previously Untreated Mantle Cell                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund        |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |                        | Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06522386">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06522386</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |
| 84. | NCT06553872            | A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib and Brexucabtagene Autoleucel in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06553872">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06553872</a>                                                                                                                                           | A2 andere Intervention |
| 85. | NCT06588478            | A Phase 2, Open-Label, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of 3 Doses of Pirtobrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Who Previously Received Treatment With a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06588478">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06588478</a> | A1 andere Population   |
| 86. | EUCTR2021-000043-49-ES | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-322). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000043-49-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000043-49-ES</a>                           | A2 andere Intervention |
| 87. | EUCTR2021-000043-49-FR | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-322). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000043-49-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000043-49-FR</a>                           | A2 andere Intervention |
| 88. | EUCTR2021-001234-20-ES | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-313). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001234-20-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001234-20-ES</a>                                                                | A1 andere Population   |
| 89. | EUCTR2021-001234-20-IT | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-313) - na. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:                                                                                                                                                                                                                                    | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID            | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund        |
|-----|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |                       | <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001234-20-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001234-20-IT</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |
| 90. | ACTRN12622001275752   | NHL37 - An open-label, single-arm, phase 1-2 trial of GLOfitamab and Pirtobrutinib (LOXO-305) in patients with mantle cell lymphoma and prior exposure to a BTK inhibitor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001275752">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001275752</a>                                                                                            | A2 andere Intervention |
| 91. | CTIS2023-507695-52-00 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN-MCL-321) - LOXO-BTK-20019. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507695-52-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507695-52-00</a>                                                     | A1 andere Population   |
| 92. | CTIS2023-507697-40-00 | 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) - LOXO-BTK-20020. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507697-40-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507697-40-00</a> | A1 andere Population   |
| 93. | CTIS2023-507698-16-00 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322) - LOXO-BTK-20022. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507698-16-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507698-16-00</a>   | A1 andere Population   |
| 94. | CTIS2023-507699-38-00 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-314) - LOXO-BTK-20030. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507699-38-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507699-38-00</a>                                                                    | A1 andere Population   |
| 95. | CTIS2024-511599-33-00 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-313) - LOXO-BTK-20023. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511599-33-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511599-33-00</a>                                        | A1 andere Population   |

| Nr.  | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund        |
|------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 96.  | EUCTR2021-005725-24-ES | Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES</a> | A2 andere Intervention |
| 97.  | JPRN-jRCT2021210026    | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210026">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210026</a>                                                                           | A1 andere Population   |
| 98.  | JPRN-jRCT2021210031    | 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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210031">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210031</a>       | A1 andere Population   |
| 99.  | JPRN-jRCT2031200245    | 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) - BRUIN. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200245">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200245</a>                                                                        | A5 anderer Studientyp  |
| 100. | JPRN-jRCT2041210150    | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib/(LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma - BRUIN CLL-313. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210150">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210150</a>                                              | A1 andere Population   |
| 101. | NL-OMON54133           | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN MCL-321) - LOXO-BTK-20019. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54133">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54133</a>                                                        | A1 andere Population   |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Tabelle 4-92 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Register | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|----------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| CT.gov   | 43          | 42 (Nr. 1 – 42)                  | 1                                |
| EU-CTR   | 6           | 5 (Nr. 43 – 47)                  | 1                                |
| ICTRP    | 52          | 50 (Nr. 48 – 97)                 | 2                                |
| Summe    | 101         | 97                               | 4                                |

| Nr.                                | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund      |
|------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                      |
| 1.                                 | NCT04477291 | A Phase 1a/b Trial of CG-806 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes. ClinicalTrials.gov. 0-06. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04477291">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04477291</a>                                                                                                               | A1 andere Population |
| 2.                                 | NCT04662255 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 Versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients With Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN MCL-321). ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662255">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662255</a>                                                     | A1 andere Population |
| 3.                                 | NCT04666038 | 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). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04666038">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04666038</a> | A1 andere Population |
| 4.                                 | NCT04849416 | A Phase 2 Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:                                                                                                                                                                                               | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund            |
|-----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|     |             | <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04849416">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04849416</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |
| 5.  | NCT04965493 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab Versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322). ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04965493">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04965493</a> | A2 andere Intervention     |
| 6.  | NCT05023980 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Bendamustine Plus Rituximab in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05023980">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05023980</a>                                                      | A1 andere Population       |
| 7.  | NCT05024045 | A Phase 1 Study of Oral LOXO-338, a Selective BCL-2 Inhibitor, in Patients With Advanced Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05024045">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05024045</a>                                                                                                                             | A2 andere Intervention     |
| 8.  | NCT05134337 | A Phase 1, Open Label, Two-part, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Strong CYP3A4 Inhibitor (Itraconazole) and CYP3A4 Inducer (Rifampin) on the Pharmacokinetics of LOXO 305 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134337">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134337</a>        | A1 andere Population       |
| 9.  | NCT05134350 | A Phase 1, Open Label, Randomized, 2-Way Crossover, 3-Period Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134350">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134350</a>                                                   | A1 andere Population       |
| 10. | NCT05172700 | Expanded Access Program for Pirtobrutinib for Previously Treated B-Cell Cancers. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05172700">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05172700</a>                                                                                                                                                               | A7 anderer Publikationstyp |
| 11. | NCT05176314 | A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Doses of Pirtobrutinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05176314">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05176314</a>                                                         | A1 andere Population       |
| 12. | NCT05254743 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma                                                                                                                                                                                                                                                                           | A1 andere Population       |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |             | (BRUIN-CLL-314). ClinicalTrials.gov. 7-22. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05254743">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05254743</a>                                                                                                                                                                     |                        |
| 13. | NCT05283720 | Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720</a>                    | A2 andere Intervention |
| 14. | NCT05317936 | Pirtobrutinib (LOXO-305) Consolidation for MRD Eradication in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL) Treated With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05317936">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05317936</a>                   | A1 andere Population   |
| 15. | NCT05529069 | Phase II Study of Pirtobrutinib With Venetoclax In Relapsed-Refractory MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05529069">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05529069</a>                                                                          | A2 andere Intervention |
| 16. | NCT05536349 | Time-limited Triplet Combination of Pirtobrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Patients With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Richter Transformation (RT). ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05536349">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05536349</a> | A1 andere Population   |
| 17. | NCT05602363 | A Phase 1b Study of Oral AS-1763 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05602363">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05602363</a>                                | A2 andere Intervention |
| 18. | NCT05643235 | Implanted Loop Recorders (ILR) for the Detection and Management of Arrhythmia in Patients Treated With Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05643235">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05643235</a>                                      | A2 andere Intervention |
| 19. | NCT05677919 | MC210806 Phase 2 Study of MRD Guided, FIxed DuRation TherApy for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia with Pirtobrutinib and Venetoclax (MIRACLE). ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05677919">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05677919</a>                      | A1 andere Population   |
| 20. | NCT05734495 | A Phase II Study Evaluating Venetoclax and Pirtobrutinib in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia.                                                                                                                                                                                                                                                                      | A1 andere              |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |             | ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05734495">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05734495</a>                                                                                                                                                                                                                                              | Population             |
| 21. | NCT05833763 | An Open-label, Single-arm, Phase 2 Trial of GLOfitamab and Pirtobrutinib (LOXo-305) in Patients With Mantle Cell Lymphoma and Prior Exposure to a BTK Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 0-12. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05833763">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05833763</a>                                                                             | A2 andere Intervention |
| 22. | NCT05990465 | Phase I Study of LV20.19 CAR T-cells in Combination with Pirtobrutinib for Relapsed, Refractory B-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05990465">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05990465</a>                                                                                                                         | A2 andere Intervention |
| 23. | NCT06104683 | A Phase 2, Randomized Study of Pirtobrutinib Versus Placebo in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06104683">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06104683</a>                                                                                                                                   | A1 andere Population   |
| 24. | NCT06165146 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Pirtobrutinib (LOXO-305) on the Pharmacokinetics of Repaglinide (CYP2C8 Substrate) in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06165146">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06165146</a>                    | A1 andere Population   |
| 25. | NCT06180954 | A Phase I, Open-label, Two-part Study of the Absorption, Metabolism, Excretion, and the Absolute Bioavailability of [14C]-LOXO-305 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180954">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180954</a>                                                                                 | A1 andere Population   |
| 26. | NCT06180967 | A Phase I, Open Label, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Intravenous and Oral Midazolam (CYP3A4 Substrate) in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 9-03. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180967">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180967</a> | A1 andere Population   |
| 27. | NCT06180980 | A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Pirtobrutinib (LOXO-305) in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180980">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180980</a>                                                    | A1 andere Population   |
| 28. | NCT06181006 | A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].                                                                                                                                                                                                                                            | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |             | Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06181006">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06181006</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                        |
| 29. | NCT06190678 | An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Renally Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190678">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190678</a>               | A1 andere Population   |
| 30. | NCT06190691 | An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190691">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190691</a>           | A1 andere Population   |
| 31. | NCT06194214 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of Digoxin (P-Glycoprotein Substrate) in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06194214">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06194214</a> | A1 andere Population   |
| 32. | NCT06215430 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on CYP1A2, CYP2C9, and CYP2C19 Substrates Using a Probe Drug Cocktail in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215430">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215430</a>                           | A1 andere Population   |
| 33. | NCT06215521 | A Phase I, Single-Dose, Randomized, Partially Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of LOXO-305 on QTc Interval in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215521">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215521</a>                                                     | A1 andere Population   |
| 34. | NCT06252675 | A Multicenter Phase 2 Study of Glofitamab with Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06252675">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06252675</a>                                                                                                                                   | A2 andere Intervention |
| 35. | NCT06258174 | A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Compare the PK of Pirtobrutinib (LOXO-305) Tablets. ClinicalTrials.gov. 9-28. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:                                                                                                                                                                                                                                                    | A1 andere Population   |

| Nr.                                         | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund        |
|---------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                             |                | <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06258174">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06258174</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |
| 36.                                         | NCT06263491    | Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab (PR) in Previously Untreated Low and Intermediate Risk MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06263491">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06263491</a>                                                                                                                                                         | A1 andere Population   |
| 37.                                         | NCT06333262    | A Phase 2 Study of Fixed Duration Therapy With Pirtobrutinib and Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (POP). ClinicalTrials.gov. 4-22. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06333262">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06333262</a>                                                                                                                                                      | A1 andere Population   |
| 38.                                         | NCT06390956    | A Phase II Study of Pirtobrutinib in Combination With Rituximab in Newly Diagnosed Marginal Zone Lymphoma: A Risk Adapted Approach. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06390956">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06390956</a>                                                                                                                                                            | A1 andere Population   |
| 39.                                         | NCT06466122    | Phase 2 Study of Combination Pirtobrutinib (LOXO-305) and Venetoclax in CLL Patients With Resistance to Covalent BTKi. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06466122">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06466122</a>                                                                                                                                                                         | A2 andere Intervention |
| 40.                                         | NCT06522386    | GATE1: A Multicenter Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab and Venetoclax Combination Therapy for Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06522386">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06522386</a>                                                                                                                                | A1 andere Population   |
| 41.                                         | NCT06553872    | A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib and Brexucabtagene Autoleucel in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 8-23. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06553872">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06553872</a>                                                                                                                                           | A2 andere Intervention |
| 42.                                         | NCT06588478    | A Phase 2, Open-Label, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of 3 Doses of Pirtobrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Who Previously Received Treatment With a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06588478">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06588478</a> | A1 andere Population   |
| <b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |
| 43.                                         | 2020-004553-72 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | A1 andere Population   |

| Nr.                                                               | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                   |                | Lymphoma (BRUIN MCL-321). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004553-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004553-72</a>                                                                                                                                                                                                                        |                        |
| 44.                                                               | 2020-004554-30 | 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). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004554-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004554-30</a> | A1 andere Population   |
| 45.                                                               | 2021-003206-41 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-314). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003206-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003206-41</a>                                                                    | A1 andere Population   |
| 46.                                                               | 2021-000043-49 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-322). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000043-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000043-49</a>   | A2 andere Intervention |
| 47.                                                               | 2021-001234-20 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-313). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001234-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001234-20</a>                                        | A1 andere Population   |
| <b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |
| 48.                                                               | NCT04666038    | 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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666038">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666038</a>                          | A1 andere Population   |
| 49.                                                               | NCT04849416    | A Phase 2 Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund            |
|-----|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|     |             | Lymphoma (NHL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04849416">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04849416</a>                                                                                                                                                                                                                                |                            |
| 50. | NCT04965493 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab Versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965493">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965493</a> | A2 andere Intervention     |
| 51. | NCT05023980 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Bendamustine Plus Rituximab in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05023980">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05023980</a>                                                      | A1 andere Population       |
| 52. | NCT05024045 | A Phase 1 Study of Oral LOXO-338, a Selective BCL-2 Inhibitor, in Patients With Advanced Hematologic Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024045">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024045</a>                                                                                                                             | A2 andere Intervention     |
| 53. | NCT05134337 | A Phase 1, Open Label, Two-part, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Strong CYP3A4 Inhibitor (Itraconazole) and CYP3A4 Inducer (Rifampin) on the Pharmacokinetics of LOXO 305 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134337">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134337</a>        | A1 andere Population       |
| 54. | NCT05134350 | A Phase 1, Open Label, Randomized, 2-Way Crossover, 3-Period Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134350">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134350</a>                                                   | A1 andere Population       |
| 55. | NCT05172700 | Expanded Access Program for Pirtobrutinib for Previously Treated B-Cell Cancers. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05172700">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05172700</a>                                                                                                                                                               | A7 anderer Publikationstyp |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 56. | NCT05176314 | A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Doses of Pirtobrutinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176314">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176314</a> | A1 andere Population   |
| 57. | NCT05254743 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-314). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05254743">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05254743</a>          | A1 andere Population   |
| 58. | NCT05317936 | Pirtobrutinib (LOXO-305) Consolidation for MRD Eradication in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL) Treated With Venetoclax. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05317936">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05317936</a>                     | A1 andere Population   |
| 59. | NCT05529069 | Phase II Study of Pirtobrutinib With Venetoclax In Relapsed-Refractory MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05529069">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05529069</a>                                                                            | A2 andere Intervention |
| 60. | NCT05536349 | Time-limited Triplet Combination of Pirtobrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Patients With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Richter Transformation (RT). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536349">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536349</a>   | A1 andere Population   |
| 61. | NCT05677919 | Phase 2 Study of MRD Guided, Fixed Duration Therapy for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With Pirtobrutinib and Venetoclax (MIRACLE). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677919">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677919</a>                                 | A1 andere Population   |
| 62. | NCT05734495 | A Phase II Study Evaluating Venetoclax and Pirtobrutinib in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734495">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734495</a>                                                                          | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 63. | NCT05833763 | An Open-label, Single-arm, Phase 2 Trial of GLOfitamab and Pirtobrutinib (LOXo-305) in Patients With Mantle Cell Lymphoma and Prior Exposure to a BTK Inhibitor. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05833763">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05833763</a>                                                                             | A2 andere Intervention |
| 64. | NCT05990465 | Phase I Study of LV20.19 CAR T-cells in Combination with Pirtobrutinib for Relapsed, Refractory B-cell Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990465">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990465</a>                                                                                                                         | A2 andere Intervention |
| 65. | NCT06104683 | A Phase 2, Randomized Study of Pirtobrutinib Versus Placebo in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06104683">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06104683</a>                                                                                                                                   | A1 andere Population   |
| 66. | NCT06165146 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Pirtobrutinib (LOXO-305) on the Pharmacokinetics of Repaglinide (CYP2C8 Substrate) in Healthy Subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06165146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06165146</a>                    | A1 andere Population   |
| 67. | NCT06180954 | A Phase I, Open-label, Two-part Study of the Absorption, Metabolism, Excretion, and the Absolute Bioavailability of [14C]-LOXO-305 in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180954">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180954</a>                                                                                 | A1 andere Population   |
| 68. | NCT06180967 | A Phase I, Open Label, Fixed-sequence Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Intravenous and Oral Midazolam (CYP3A4 Substrate) in Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180967">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180967</a> | A1 andere Population   |
| 69. | NCT06180980 | A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Pirtobrutinib (LOXO-305) in Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180980">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180980</a>                                                    | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund        |
|-----|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 70. | NCT06181006 | A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06181006">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06181006</a>                                                                                                        | A1 andere Population   |
| 71. | NCT06190678 | An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Renally Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190678">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190678</a>               | A1 andere Population   |
| 72. | NCT06190691 | An Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-305 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190691">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190691</a>           | A1 andere Population   |
| 73. | NCT06194214 | A Phase I, Open-label, Fixed-sequence, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single and Multiple Oral Doses of LOXO-305 on the Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of Digoxin (P-Glycoprotein Substrate) in Healthy Subjects. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06194214">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06194214</a> | A1 andere Population   |
| 74. | NCT06252675 | A Multicenter Phase 2 Study of Glofitamab With Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06252675">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06252675</a>                                                                                                                                   | A2 andere Intervention |
| 75. | NCT06258174 | A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Compare the PK of Pirtobrutinib (LOXO-305) Tablets. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258174">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258174</a>                                                                                                                                 | A1 andere Population   |
| 76. | NCT06263491 | Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab (PR) in Previously Untreated Low and Intermediate Risk MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06263491">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06263491</a>                                                                                                          | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund        |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 77. | NCT06333262            | A Phase 2 Study of Fixed Duration Therapy With Pirtobrutinib and Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (POP). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06333262">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06333262</a>                                                                                                                                                      | A1 andere Population   |
| 78. | NCT06390956            | A Phase II Study of Pirtobrutinib in Combination With Rituximab in Newly Diagnosed Marginal Zone Lymphoma: A Risk Adapted Approach. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06390956">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06390956</a>                                                                                                                                                            | A1 andere Population   |
| 79. | NCT06466122            | Phase 2 Study of Combination Pirtobrutinib (LOXO-305) and Venetoclax in CLL Patients With Resistance to Covalent BTKi. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06466122">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06466122</a>                                                                                                                                                                         | A2 andere Intervention |
| 80. | NCT06522386            | GATE1: A Multicenter Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab and Venetoclax Combination Therapy for Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06522386">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06522386</a>                                                                                                                                | A1 andere Population   |
| 81. | NCT06553872            | A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib and Brexucabtagene Autoleucl in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06553872">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06553872</a>                                                                                                                                            | A2 andere Intervention |
| 82. | NCT06588478            | A Phase 2, Open-Label, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of 3 Doses of Pirtobrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Who Previously Received Treatment With a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06588478">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06588478</a> | A1 andere Population   |
| 83. | EUCTR2021-000043-49-ES | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-322). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000043-49-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000043-49-ES</a>                           | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund        |
|-----|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |                        | <u>R2021-000043-49-ES</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |
| 84. | EUCTR2021-000043-49-FR | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-322). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000043-49-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000043-49-FR</a>                  | A2 andere Intervention |
| 85. | EUCTR2021-001234-20-ES | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-313). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001234-20-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001234-20-ES</a>                                                       | A1 andere Population   |
| 86. | EUCTR2021-001234-20-IT | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-313) - na. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001234-20-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001234-20-IT</a>                                                  | A1 andere Population   |
| 87. | ACTRN12622001275752    | NHL37 - An open-label, single-arm, phase 1-2 trial of GLOfitamab and Pirtobrutinib (LOXo-305) in patients with mantle cell lymphoma and prior exposure to a BTK inhibitor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001275752">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001275752</a>                                                                                            | A2 andere Intervention |
| 88. | CTIS2023-507695-52-00  | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN-MCL-321) - LOXO-BTK-20019. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507695-52-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507695-52-00</a>                                                     | A1 andere Population   |
| 89. | CTIS2023-507697-40-00  | 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) - LOXO-BTK-20020. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507697-40-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507697-40-00</a> | A1 andere Population   |
| 90. | CTIS2023-507698-16-00  | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund        |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     |                        | Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322) - LOXO-BTK-20022. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507698-16-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507698-16-00</a>                                                                                          |                        |
| 91. | CTIS2023-507699-38-00  | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-314) - LOXO-BTK-20030. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507699-38-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507699-38-00</a>                                                     | A1 andere Population   |
| 92. | CTIS2024-511599-33-00  | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-313) - LOXO-BTK-20023. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511599-33-00">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511599-33-00</a>                         | A1 andere Population   |
| 93. | EUCTR2021-005725-24-ES | Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES</a> | A2 andere Intervention |
| 94. | JPRN-jRCT2021210026    | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naive Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210026">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210026</a>                                                                           | A1 andere Population   |
| 95. | JPRN-jRCT2021210031    | 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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210031">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210031</a>       | A1 andere Population   |
| 96. | JPRN-jRCT2041210150    | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib/(LOXO-305) versus Bendamustine plus Rituximab in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma -                                                                                                                                                                                                                                                                                        | A1 andere Population   |

| Nr. | Studien-ID   | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund      |
|-----|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|     |              | BRUIN CLL-313. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210150">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210150</a>                                                                                                                                                                                  |                      |
| 97. | NL-OMON54133 | A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN MCL-321) - LOXO-BTK-20019. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54133">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54133</a> | A1 andere Population |

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BRUIN (LOXO-BTK-18001)

| Item <sup>a</sup>                | Charakteristikum                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Titel und Zusammenfassung</b> |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>1</b>                         | <p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p> | <p>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)</p> <p>Die Studie LOXO-BTK-18001 (BRUIN) ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase 1/2-Studie an vorbehandelten Patienten mit CLL/SLL oder NHL (einschließlich Patienten mit MCL). In der Studie BRUIN wird die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Pirtobrutinib als Monotherapie (Phase 1/2) und in Kombination mit Venetoclax bzw. in Kombination mit Venetoclax und Rituximab (Phase 1b, nur Patienten mit CLL/SLL) untersucht.</p> <p>Die Studie untergliedert sich in 2 Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 1: Dosisescalation für die Ermittlung der empfohlenen Phase 2 Dosis (Recommended Phase 2 Dose, RP2D)</li> <li>Phase 2: Pirtobrutinib-Monotherapie mit der RP2D</li> </ul> <p>Folgende Kohorten werden in Phase 2 der Studie untersucht:</p> <p><u>Kohorte 1</u><br/>Patienten mit nicht-blastoidem MCL und vorherigem BTKi-haltigen Behandlungsregime</p> <p><u>Kohorte 2</u><br/>Patienten mit CLL/SLL und mindestens 2 vorherigen Behandlungsregimen einschließlich BTKi</p> <p><u>Kohorte 3</u><br/>Patienten mit CLL/SLL ohne vorherige Therapie</p> <p><u>Kohorte 4</u><br/>BTKi-naïve Patienten mit CLL/SLL mit vorheriger Therapie</p> <p><u>Kohorte 5</u><br/>Patienten mit Morbus Waldenström und vorherigem BTKi-haltigen Behandlungsregime</p> <p><u>Kohorte 6</u><br/>Patienten mit Marginalzonenlymphom und vorherigem BTKi-haltigen Behandlungsregime</p> <p><u>Kohorte 7</u><br/>Patienten mit CLL/SLL oder NHL, die nicht in den Kohorten 1 bis 6 spezifiziert sind, einschließlich CLL/SLL, Richter-Transformation oder niedrig-gradiges NHL mit Transformation, blastoides MCL und Patienten mit ZNS-Beteiligung oder primärem ZNS-Lymphom</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                     | Die Studie ist noch laufend. Zum Datenschnitt vom 08.02.2023 befanden sich 778 Patienten in der Studie, darunter waren 177 Patienten mit MCL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Einleitung</b> |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>2</b>          | Hintergrund         | <p>Pirtobrutinib ist ein hochselektiver BTKi der neuen Generation. Im Gegensatz zu den BTKi der ersten (Ibrutinib) und zweiten Generation (Acalabrutinib, Zanabrutinib) geht Pirtobrutinib keine kovalente und irreversible Bindung mit der BTK ein. Darüber hinaus umgeht Pirtobrutinib die Resistenz gegenüber C481-mutierter BTK.</p> <p>Die Anti-Tumoraktivität von Pirtobrutinib wurde in refraktären B-Zell-Malignitäten nachgewiesen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Methoden</b>   |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3</b>          | Probanden/Patienten | <p><b>Haupteinschlusskriterien für Patienten aller Studienphasen und Kohorten</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status 0-2</li> <li>2) Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>3) Verfügbarkeit von Tumorgewebe nach der letzten Behandlung</li> <li>4) Adäquate Koagulation definiert als aktivierte partielle Thromboplastinzeit oder partielle Thromboplastinzeit und Prothrombinzeit oder (International Normalized Ratio [INR]) nicht größer als das 1,5-fache des Upper Limit of Normal (ULN)</li> <li>5) Adäquate Leberfunktion definiert als: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase <math>\leq 2,5 \times</math> der ULN oder <math>\leq 5 \times</math> ULN bei nachgewiesenen Lebermetastasen</li> <li>b. Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN oder <math>\leq 3 \times</math> ULN bei dokumentierten Lebermetastasen und/oder Gilbert-Krankheit. Wenn das Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN ist, müssen direkte/indirekte oder konjugierte/unkonjugierte Bilirubin-Tests durchgeführt werden und den angegebenen Parameter erfüllen. Bei Patienten mit Hämolyse und/oder Gilbert-Syndrom können sie aufgenommen werden, wenn das unkonjugierte/indirekte Bilirubin <math>&lt; 5 \times</math> ULN ist und konjugiertes/direktes Bilirubin <math>&lt; 3 \times</math> ULN ist.</li> </ol> </li> <li>6) Adäquate Nierenfunktion definiert als Kreatinin-Clearance <math>\geq 30</math> mL/Minute unter Verwendung der Cockcroft/Gault-Formel</li> </ol> <p><b>Einschlusskriterien für Phase 1/2 – Monotherapie</b><br/> <b>Phase 1: Dosiseskalation und Expansion</b></p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>1) <b>Histologisch bestätigte B-Zell-Malignität</b> (z. B. CLL/SLL, Morbus Waldenström, NHL), mit Versagen auf oder Unverträglichkeit gegenüber entweder <math>\geq 2</math> vorherigen in Kombination oder sequenziell verabreichten Standardtherapie-Regimen ODER mit <b>einem vorherigen BTKi-haltigen Therapieregime</b>, wenn ein BTKi als Erstlinientherapie zugelassen ist</p> <p>2) Adäquater hämatologischer Status an Tag 1 von Zyklus 1 oder innerhalb von 7 Tagen vor Behandlung:</p> <p>a. Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 0,75 \times 10^9/L</math> (Der Patient kann unterhalb dieser Schwelle in die Studie aufgenommen werden, wenn eine dokumentierte Knochenmarksbeteiligung vorliegt, welche die Hämatopoese beeinträchtigt.)</p> <p>b. Anzahl Blutplättchen <math>\geq 50 \times 10^9/L</math> ohne Notwendigkeit einer Transfusion (Der Patient kann unterhalb dieser Schwelle in die Studie aufgenommen werden, wenn eine dokumentierte Knochenmarksbeteiligung vorliegt, welche die Hämatopoese beeinträchtigt.)</p> <p>c. Hämoglobin <math>\geq 8</math> g/dL ohne Notwendigkeit einer Transfusion oder Wachstumsfaktoren (Der Patient kann unterhalb dieser Schwelle in Die Studie aufgenommen werden, wenn eine dokumentierte Knochenmarksbeteiligung vorliegt, welche die Hämatopoese beeinträchtigt.)</p> <p>d. Patient muss auf die Transfusionsunterstützung ansprechen. Patienten, von denen bekannt ist, dass sie auf die Transfusionsunterstützung nicht ansprechen, sind nicht für den Studieneinschluss geeignet.</p> <p><b>Einschlusskriterien für Phase 2</b></p> <p>Der Sponsor ordnete die Patienten auf Grundlage der Diagnose und der Art der vorherigen Therapien spezifischen Kohorten zu.</p> <p>Im Folgenden wird der Fokus auf Kohorte 1 und Kohorte 7 gelegt, da diese Kohorten die Patienten des Anwendungsgebiets beinhalten.</p> <p>1) Kohorte 1 beinhaltet Patienten mit bestätigter Diagnose eines nicht-blastodien MCL und dokumentierter Cyclin D1-Überexpression und/oder Translokation t(11;14) und vorheriger Behandlung mit einem BTKi-haltigen Regime.</p> <p>2) Kohorte 7 beinhaltet Patienten mit CLL/SLL oder NHL, die nicht in den Kohorten 1 bis 6 spezifiziert</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>sind, einschließlich CLL/SLL, Richter Transformation oder niedrig-gradiges NHL mit Transformation, blastoides MCL und Patienten mit ZNS-Beteiligung oder primärem ZNS-Lymphom.</p> <p>3) Die Erkrankung der Patienten musste behandlungsbedürftig sein: Patienten mit NHL, die gemäß den Lugano-Kriterien bewertet wurden, mussten mindestens eine röntgenologisch messbare Läsion aufweisen (d. h. Läsion in Lymphknoten mit längstem Durchmesser [LDi] &gt; 1,5 cm, extranodale Stelle &gt; 1,0 cm im LDi oder eindeutige Hepatomegalie oder Splenomegalie aufgrund der Erkrankung) oder bei Fehlen einer messbaren Lymphadenopathie, eine Knochenmarksbeteiligung, erhöhte Immunglobulin M (IgM)-Werte und/oder Lymphozytose aufweisen.</p> <p><b>Hauptausschlusskriterien für Phase 1 und Phase 2</b></p> <p>1) Anwendung von Prüfpräparaten oder Antitumorthérapien innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 14 Tagen vor dem geplanten Beginn der Pirtobrutinib-Therapie; bei Anwendung von therapeutischen monoklonalen Antikörpern, mussten diese mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis Pirtobrutinib abgesetzt werden. Darüber hinaus ist keine gleichzeitige systemische Antitumorthérapie erlaubt. Die Fortführung bestimmter Standard-Krebstherapien, einschließlich der Hormontherapie für lokalisierten Brust- und Prostatakrebs, ist erlaubt, sofern sie nicht auf der Liste der verbotenen Begleitmedikamente stehen.</p> <p>2) Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor dem geplanten Beginn der Pirtobrutinib-Therapie</p> <p>3) Strahlentherapie mit einem begrenzten Bestrahlungsfeld zur Palliation innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Pirtobrutinib-Therapie; bei Patienten, die eine Bestrahlung von mehr als 30% des Knochenmarks oder eine Strahlentherapie des gesamten Gehirns erhalten, musste die Bestrahlung mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung abgeschlossen sein</p> <p>4) Patienten, die eine Antikoagulationstherapie mit Warfarin benötigen</p> <p>5) Alle ungelösten Toxizitäten einer früheren Therapie, die zum Zeitpunkt des Beginns der Studienbehandlung größer als CTCAE (Version 5.0) Grad 2 sind mit Ausnahme von Alopezie</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>6) Vorgeschichte einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation oder einer chimären Antigen Rezeptor (CAR)-modifizierten T-Zell-Therapie innerhalb der letzten 60 Tage vor dem geplanten Beginn der Pirtobrutinib-Therapie oder mit einem der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Aktive Graft-versus-Host-Krankheit;</li> <li>b. Zytopenien nach einer Transplantation;</li> <li>c. Notwendigkeit einer Anti-Zytokin-Therapie wegen Toxizität der CAR-T-Zell-Therapie; verbleibende Symptome von Neurotoxizität Grad &gt; 1 nach CAR-T-Zell-Therapie;</li> <li>d. Laufende immunsuppressive Therapie</li> </ul> <p>7) Bekannte Beteiligung des ZNS durch ein systemisches Lymphom. Patienten mit früherer Behandlung einer ZNS-Beteiligung, die neurologisch stabil sind und keine Anzeichen einer Erkrankung aufweisen, können für die Phase-2-Kohorte 7 nach zwingender klinischer Begründung durch den Prüfarzt und einer dokumentierten Genehmigung des Sponsors aufgenommen werden.</p> <p>8) Aktive unkontrollierte Autoimmunzytopenie (z. B. Autoimmunhämolytische Anämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura), bei der eine neue Therapie eingeführt oder eine Begleittherapie zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutbildes innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn der Studie eskaliert wurde</p> <p>9) Signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankung, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. instabile Angina pectoris, oder</li> <li>b. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor dem geplanten Beginn der Studie BRUIN, oder</li> <li>c. Zuvor dokumentierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) mit jeglicher Methode von <math>\leq 45\%</math> in den 12 Monaten vor dem geplanten Beginn der Behandlung mit Pirtobrutinib; Bewertung der LVEF mittels Echokardiogramm oder Multigated Acquisition-Scan während der Screening Visite sollte bei ausgewählten Patienten durchgeführt werden, wenn dies medizinisch angezeigt ist, oder</li> <li>d. Jede Herzerkrankung der Klasse 3 oder 4 gemäß der Funktionsklassifikation der New York Heart Association, oder</li> <li>e. Unkontrollierte oder symptomatische Herzrhythmusstörungen</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>10) Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTcF) &gt; 470 msec auf mindestens 2 von 3 aufeinanderfolgenden EKG und mittleres QTcF &gt; 470 msec auf allen 3 EKG während des Screenings<br/> [QTcF wird nach der Fridericia-Formel (QTcF) berechnet: <math>QTcF = QT/(RR^{0,33})</math>]</p> <p>a. Der Versuch einer Korrektur für eine vermutete medikamenteninduzierte QTcF-Verlängerung kann vom Prüfarzt unternommen werden, sofern es aus klinischer Sicht sicher ist, mittels dem Absetzen oder dem Ersetzen des für die Verlängerung verantwortlichen Medikaments.</p> <p>11) Patienten, bei denen unter einer früheren Behandlung mit einem BTKi ein schwerwiegendes Blutungsereignis oder eine Arrhythmie <math>\geq 3</math> aufgetreten ist.<br/> HINWEIS: Schwere Blutungen sind definiert als Blutungen mit einem oder mehreren der folgenden Merkmale:</p> <p>a. Potenziell lebensbedrohliche Blutung mit Anzeichen oder Symptomen einer hämodynamischen Beeinträchtigung; Blutungen mit einem Abfall des Hämoglobinspiegels von mindestens 2 g pro Deziliter oder Blutungen in einer kritischen Region oder in einem Organ (z. B. retroperitoneale, intraartikuläre, perikardiale, epidurale oder intrakranielle Blutung oder intramuskuläre Blutung mit Kompartmentsyndrom).</p> <p>12) Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>13) HIV-Infektion</p> <p>14) Klinisch signifikantes aktives Malabsorptionssyndrom</p> <p>15) Aktuelle Behandlung mit bestimmten starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren und/oder starken P-gp-Inhibitoren</p> <p>16) Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>17) Aktive, zweite bösartige Erkrankung, es sei denn, es liegt eine Remission mit einer Lebenserwartung von &gt; 2 Jahren vor, mit dokumentierter Zustimmung des Sponsors. Dazu gehören:</p> <p>a. Adäquat behandelte nicht-melanomatöse Hautkrebs oder Lentigo maligna Melanome ohne aktuelle Anzeichen einer Erkrankung</p> <p>b. Angemessen behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne aktuelle Anzeichen einer Krankheit</p> <p>c. Lokalisierter (z. B. lymphknotennegativer) Brustkrebs, der mit kurativer Absicht behandelt wurde ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung,</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>die seit mehr als 3 Jahren besteht und unter Behandlung mit einer adjuvanten Hormontherapie d. Lokalisierter Prostatakrebs, der aktiv überwacht wird</p> <p>18) Für Patienten, die in Phase 1b Arm A oder B aufgenommen werden: Patienten mit vorheriger Behandlung mit Venetoclax oder anderen BCL-2-Inhibitoren</p> <p>19) Frühere Behandlung mit Pirtobrutinib</p> <p>20) Patienten mit den folgenden Merkmalen sind ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Hypersensibilität gegenüber jeglichen Bestandteilen oder Arzneimittelträgern von Pirtobrutinib</li> <li>• Für Patienten, die in Phase 1b Arm B aufgenommen werden: vorherige bedeutsame Hypersensibilität, Allergie oder anaphylaktische Reaktion auf Rituximab/Biosimiliar, die einen Abbruch der Behandlung erforderte</li> </ul> <p><b>Prozesse zur Aufnahme in die Studie</b></p> <p>Ein Vertreter des Prüfzentrums setzte sich mit dem Sponsor oder einem Beauftragten des Sponsors in Verbindung, sobald ein potenzieller Studienkandidat identifiziert wurde. Die geplante Phase der Studie und eine Patientennummer (bestehend aus einer drei- oder vierstelligen Standortnummer, gefolgt von einer fortlaufenden Zugangsnummer) wurden dem jeweiligen Patienten zugewiesen, und diese wurde während des gesamten Screenings und der Studienteilnahme beibehalten. Sobald der Patient die Screening-Phase abgeschlossen hatte, wurde ein ausgefülltes Aufnahmeformular an den Sponsor oder einen Beauftragten geschickt, um die Teilnahmeberechtigung zu bestätigen. Patienten, die die Prozesse nicht innerhalb des Screening-Fensters abschließen konnten, durften erneut gescreent werden und bestimmte Screening-Vorgänge mussten möglicherweise nicht wiederholt werden, einschließlich bestimmter Verfahren, die als Teil der Standardbehandlung des Patienten vor der Einwilligung in diese Studie durchgeführt wurden, mit dokumentierter Genehmigung des Sponsors.</p> <p><b>Orte der Studiendurchführung</b></p> <p>Die Studie wird an 57 Studienzentren durchgeführt, von denen 49 Patienten rekrutiert haben. Die Studienzentren befanden sich in folgenden Ländern: Australien, Frankreich, Italien, Japan, Polen, Schweden, Schweiz, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Die Anwendung von Pirtobrutinib erfolgt oral, einmal täglich, in Zyklen von jeweils 28 Tagen.<br><u>Phase 1</u><br>Dosisescalation nach 3 + 3-Design (jeweils in Zyklen von 28 Tagen):<br>25 mg QD<br>50 mg QD<br>100 mg QD<br>150 mg QD<br>200 mg QD<br>250 mg QD<br>300 mg QD<br><u>Phase 2</u><br>Pirtobrutinib 200 mg in Zyklen von 28 Tagen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 5                 | Ziele                                                                                                      | Ziele der Studie sind, das Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib, die Maximum Tolerated Dose (MTD)/RP2D sowie die Anti-Tumoraktivität und die pharmakokinetischen Eigenschaften bei vorbehandelten Patienten mit CLL/SLL oder NHL (einschließlich Patienten mit MCL) zu untersuchen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 6                 | Zielkriterien                                                                                              | <b>Phase 1</b><br><b><i>Primärer Endpunkt</i></b><br>- Bestimmung der MTD/RP2D<br><b><i>Sekundäre Endpunkte</i></b><br>- Bestimmung des Sicherheitsprofils und der Verträglichkeit von Pirtobrutinib als Monotherapie, einschließlich akuter und chronischer Toxizitäten<br>- Pharmakokinetische Parameter<br>- ORR gemäß Prüfarzt<br><br><b>Phase 2 (Angaben beziehen sich auf Pirtobrutinib-Monotherapie)</b><br><b><i>Primärer Endpunkt (Angabe bezieht sich nur auf MCL)</i></b><br>- ORR gemäß IRC basierend auf Lugano-Kriterien von 2014<br><b><i>Sekundäre Endpunkte</i></b><br>- ORR gemäß Prüfarzt basierend auf den Lugano-Kriterien von 2014, sowie BOR, DOR, PFS (jeweils gemäß Prüfarzt und IRC)<br>- Gesamtüberleben (OS)<br>- Bestimmung des Sicherheitsprofils und der Verträglichkeit von Pirtobrutinib<br>- Pharmakokinetische Parameter. |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimmung des Zusammenhangs zwischen den Kategorien des klinischen Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Symptomatisches Ansprechen: Assoziation der Verbesserung tumorbedingter Symptome mit BOR bei Patienten mit MCL</li> <li>○ Funktionelles Ansprechen: Assoziation der Verbesserung der körperlichen Funktion mit BOR bei Patienten mit MCL</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ermittlung der Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Arzneimittelwirkung einschließlich Wirksamkeit und Sicherheit</li> <li>- Erhebung der Minimalen-Resterkrankung</li> <li>- Durchführung explorative Analysen von Patientengruppen mit gemeinsamen prognostischen Markern</li> <li>- Analyse von Tumorproben vor der Behandlung für die Entwicklung der Begleitdiagnostik</li> <li>- Charakterisierung der BTK- und der Phospholipase C gamma 2 (PLCG2)-Genmutationen, gleichzeitig aktivierte Onkogene und die pharmakodynamische Reaktion auf die Behandlung im peripheren Blut (z. B. Zellen, zirkulierende freie Tumor-DNA, Knochenmark, und/oder Tumor-/Lymphknotenbiopsie vor und während der Behandlung und nach Fortschreiten der Erkrankung (PD) bei ausgewählten Patienten, die Pirtobrutinib erhielten</li> <li>- Bewertung des Zusammenhangs zwischen PFS und der Zeit bis zur Verschlechterung krebsbedingter Symptome und der körperlichen Funktionen</li> <li>- Erforschung von Wirksamkeit, Sicherheit und wichtigen Subgruppen bezogen auf die Schmerzreaktion (anhand Worst Pain NRS), Rollenfunktion (anhand EORTC QLQ-C30) und dem symptomatischen Ansprechen und der Dauer des funktionellen Ansprechens</li> </ul> <p>Symptomatisches und funktionelles Ansprechen werden anhand des EORTC QLQ-C30 und zusätzlicher Items aus der EORTC Item Library (EORTC IL63/88) bewertet. Die numerische Bewertungsskala für die schlimmsten Schmerzen (NRS), PGIS und PGIC werden ebenfalls bei jedem Zyklusbesuch erhoben.</p> |
| 7                 | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p><b>Phase 1</b></p> <p>Bis zu 6 Patienten werden in jeder Dosis-Kohorte in einem 3 + 3-Design aufgenommen. Jeder Patient nimmt nur an einer einzigen Dosiskohorte zum Zweck der DLT-Bewertung teil. Nach Abschluss der DLT-Evaluierung ist eine Dosissteigerung innerhalb eines Patienten möglich, sofern der Patient seine derzeitige Dosis verträgt und die Dosis, auf die der Patient erhöht werden soll bereits evaluiert wurde, eine DLT-Rate von &lt; 33% aufweist und vom SRC für sicher erklärt wurde.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                       | <p>In jede Kohorte werden zunächst drei Patienten aufgenommen, bis bei einem Patienten während des ersten Zyklus ein DLT auftritt (es sei denn, die Toxizität steht eindeutig im Zusammenhang mit der Grunderkrankung). Wenn in einer Kohorte keine DLT auftreten, wird eine neue Kohorte von 3 Patienten mit der nächsthöheren Dosisstufe behandelt. Wenn bei 1 von 3 Patienten in einer Kohorte eine DLT auftritt, wird diese Kohorte auf 6 Probanden erweitert. Wenn nur bei einem der 6 Patienten eine DLT auftritt, so wird die nächste Kohorte von 3 Patienten mit der nächsthöheren Dosis behandelt. Treten innerhalb einer Kohorte 2 oder mehr DLT auf, so liegt diese Dosisstufe über der MTD, und neue Patienten werden mit der vorherigen niedrigeren (verträglichen) Dosis behandelt, bis die Kohorte aus 6 Probanden besteht. Die MTD ist die höchste untersuchte Dosis, bei der bei <math>\leq 1</math> von 6 Patienten eine DLT auftritt.</p> <p>Während der Phase der Dosiseskulation werden schätzungsweise 25 Patienten benötigt, um die MTD/RP2D von Pirtobrutinib zu bestimmen. Bis zu 150 zusätzliche Patienten können in allen Dosis-Kohorten, die vom SRC als sicher eingestuft wurden, aufgenommen werden, um die Verträglichkeit und die biologische Aktivität von Pirtobrutinib zu untersuchen.</p> <p>Die Gesamtzahl der Patienten, die in die Dosis-Eskalationsphase aufgenommen werden, hängt von dem Sicherheitsprofil ab, das die Anzahl der Patienten pro Dosiskohorte bestimmt, sowie von der Anzahl der Dosis-Eskalationen, die zum Erreichen der MTD benötigt werden.</p> <p><b>Phase 2</b></p> <p>Für Kohorte 1 (Patienten mit MCL und vorherigem BTKi) wurde eine Fallzahl von <math>n = 65</math> geschätzt, basierend auf der Annahme eines vorliegenden wahren Effektes von <math>ORR \geq 40\%</math> (Power = 92% mit unterer Grenze des 95%-Konfidenzintervalls von <math>\geq 20\%</math> [klinisch relevanter Effekt]).</p> |
| 8                 | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                      | Es erfolgte keine Randomisierung (einarmsige Studie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 9                 | Verblindung                                                                           | Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 10                | Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Kleinste Analyseeinheit: Patient                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 11                | Statistische Methoden                                                                 | <p><b>Analyse binärer und kategorieller Endpunkte</b></p> <p>Für sämtliche binären Analysen zur Wirksamkeit und zur Sicherheit werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, dargestellt. Fehlende Daten werden nicht ersetzt und fließen dadurch</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Charakteristikum                                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                         | <p>nicht als Ereignis in die Berechnung des Anteils der Patienten mit ein. Zudem wird das dazugehörige 95%-KI unter Verwendung der exakten Binomialverteilung nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p><b>Analyse kontinuierlicher Endpunkte</b><br/>Kontinuierliche Analysen werden deskriptiv mit Median, Quantilen, Minimum und Maximum ausgewertet.</p> <p><b>Ereigniszeitanalysen</b><br/>Für die Analysen der Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Angegeben werden das mittlere Überleben bzw. die mittlere Ereigniszeit und verschiedene Quantile einschließlich dazugehörigem 95%-KI, die mit der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet werden. Die ereignisfreie Rate wird mit der Greenwood-Formel bestimmt. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wird auch die Anzahl der zensierten Patienten berichtet.</p> |
| <b>Resultate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>12</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | <p>Der Patientenfluss bis zum Datenschnitt vom 08.02.2023 ist der Abbildung 4-16 zu entnehmen.</p> <p>Der Patientenfluss bis zum Datenschnitt vom 31.01.2022 ist der Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18 zu entnehmen.</p> <p>Der Patientenfluss bis zum Datenschnitt vom 29.07.2022 ist der Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20 zu entnehmen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>13</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Aufnahme / Rekrutierung                                                                 | Der erste Patient wurde im März 2019 in die Studie eingeschlossen. Da es sich um eine laufende Studie handelt, werden weiterhin Patienten rekrutiert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CAR: Chimeric Antigen Rezeptor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; DLT: Dosis-limitierende Toxizität; DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IgM: Immunglobulin M; INR: International Normalized Ratio; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; LDi: Längster transverser Durchmesser (Longest Transverse Diameter); LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MTD: Maximal tolerierbare Dosis (Maximum Tolerated Dose); NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NRS: Numeric Rating Scale; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGIC: Patient's Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; PLCG2: Phospholipase C Gamma 2; QD: Einmal täglich (Quaque Die); QTcF: Herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia; RP2D: Recommended Phase 2 Dose; RR: Relatives Risiko; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); SRC: Safety Review Committee; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Nach TREND-Statement (56)</p> |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

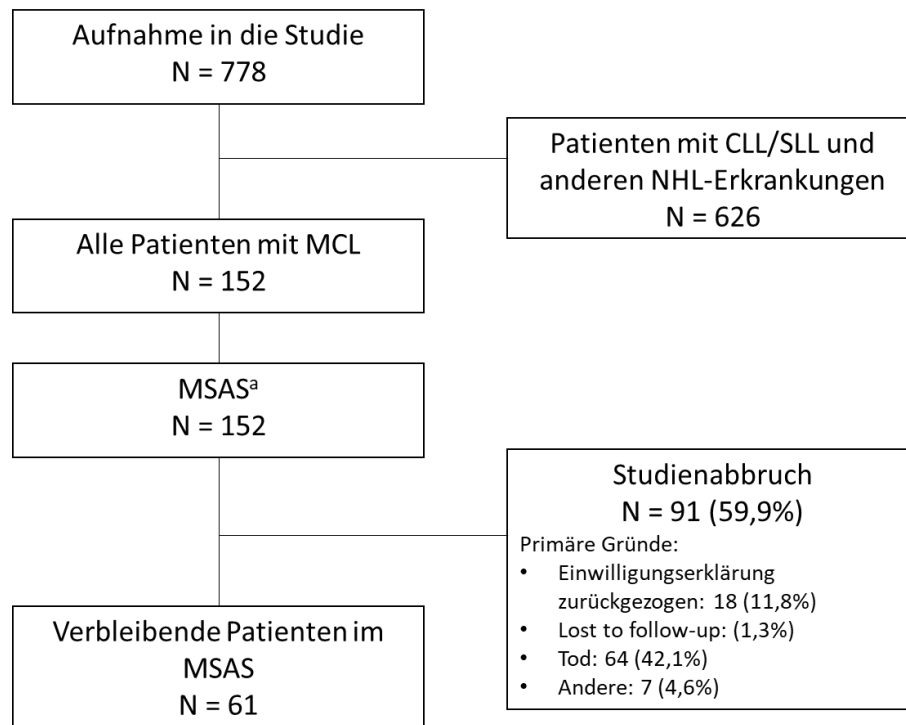


Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 08.02.2023)

CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)

a: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben

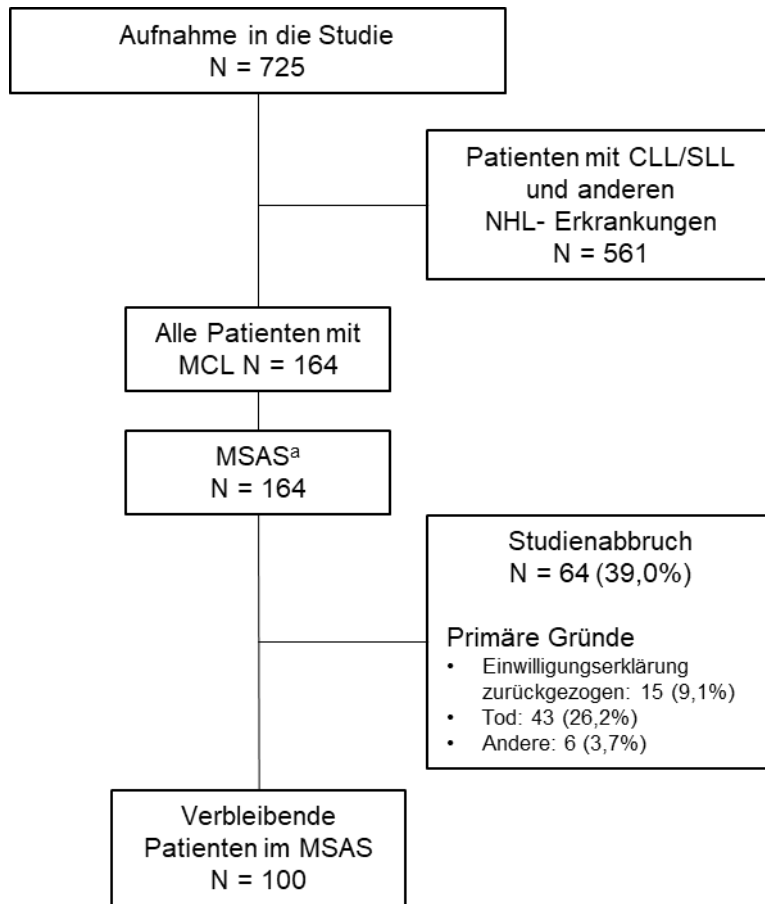


Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 31.01.2022)

CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)

a: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben

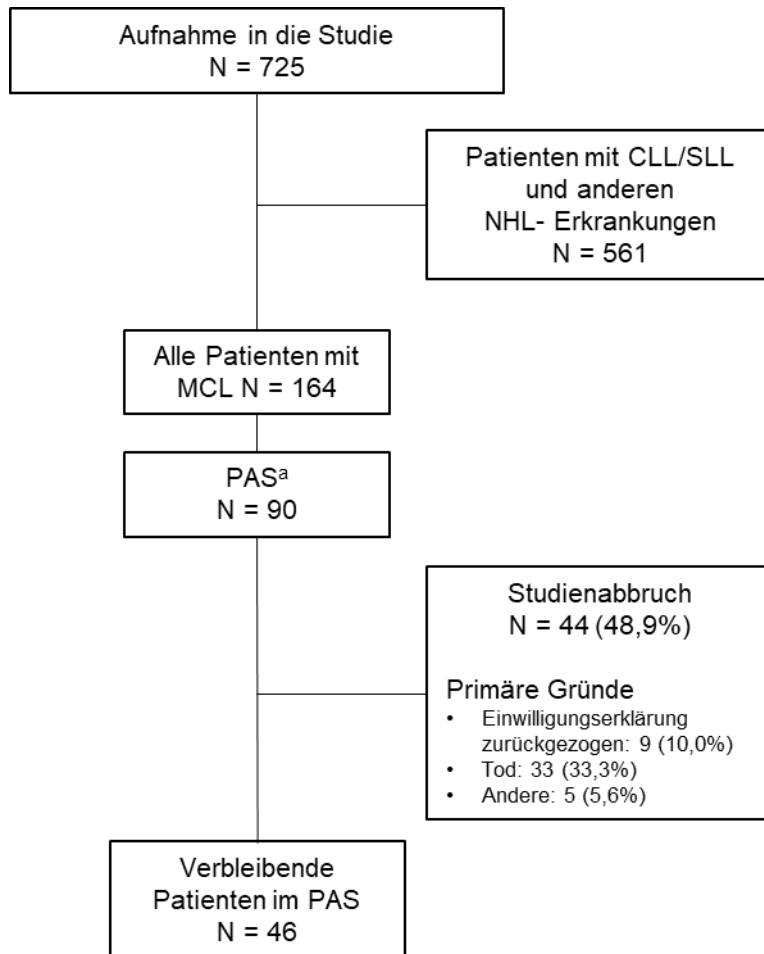


Abbildung 4-18 Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 31.01.2022) – PAS

CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PAS: Primary Analysis Set; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)

a: Die ersten 90 Patienten mit MCL, die in die Studie eingeschlossen wurden und die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben

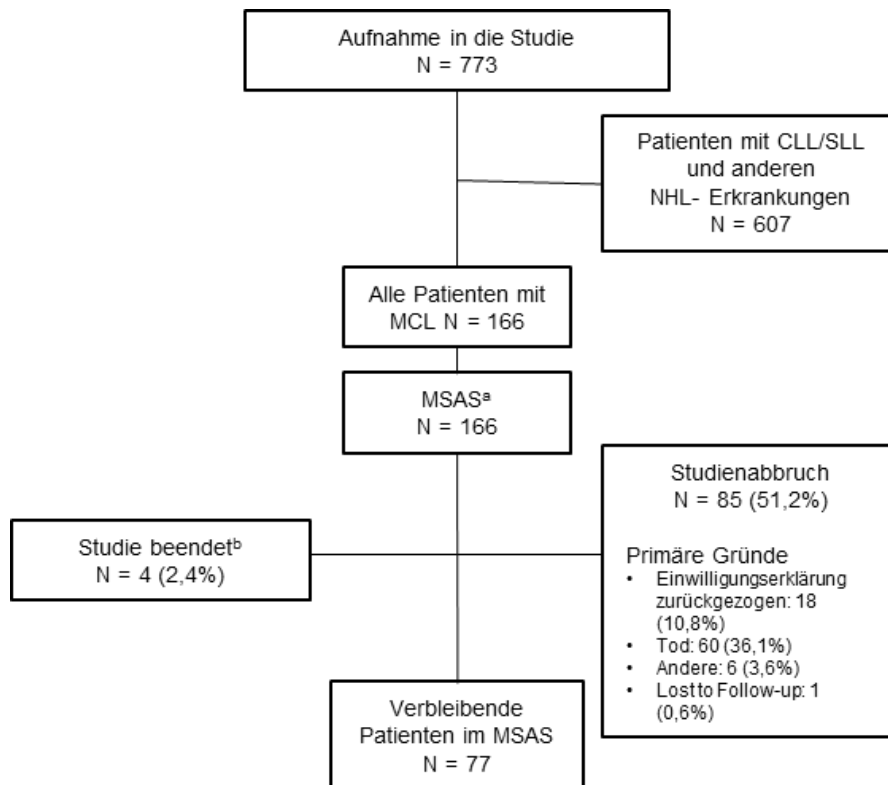


Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 29.07.2022)

CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)

a: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben

b: Alle Patienten, die die Langzeitnachbeobachtung begonnen haben und zu dem Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren

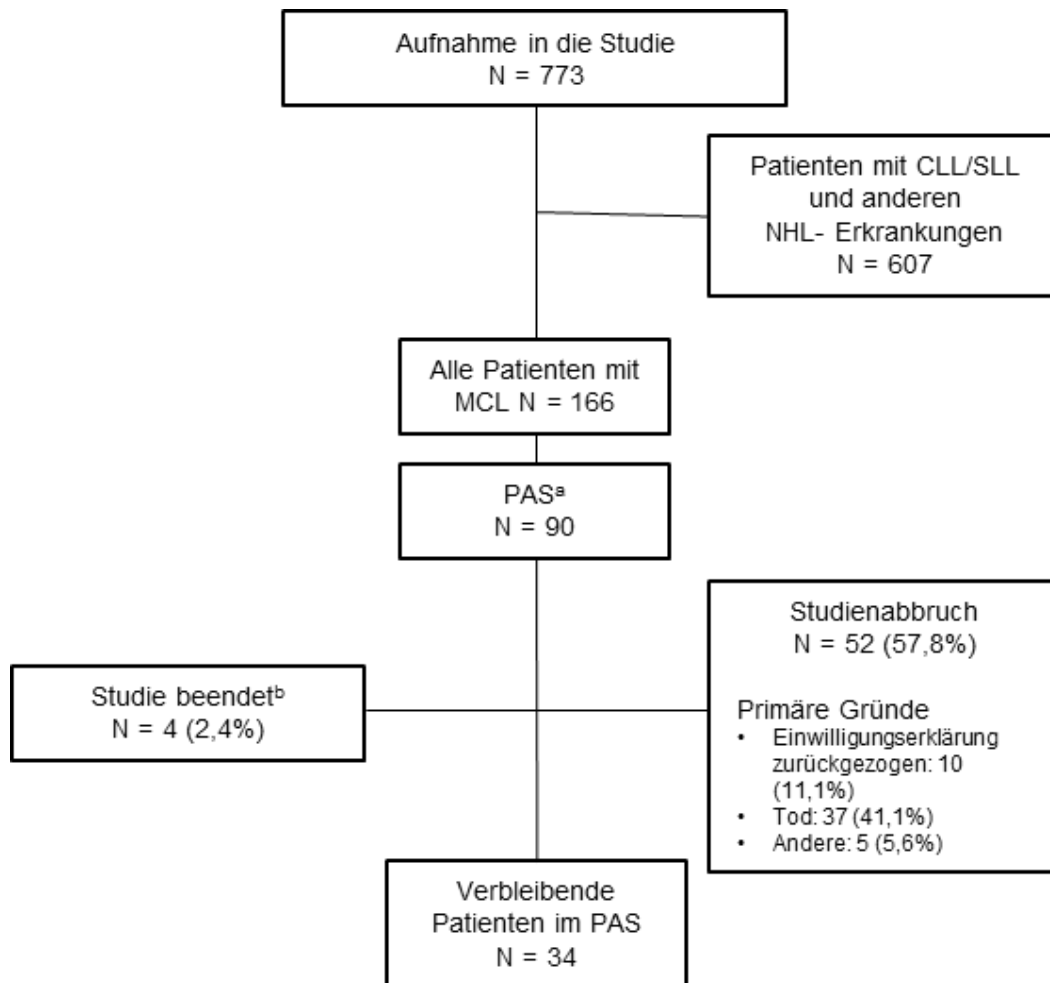


Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie BRUIN (Datenschnitt vom 29.07.2022) – PAS.

CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PAS: Primary Analysis Set; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)

a: Die ersten 90 Patienten mit MCL, die in die Studie eingeschlossen wurden und die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben

b: Alle Patienten, die die Langzeitnachbeobachtung begonnen haben und zu dem Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BRUIN (LOXO-BTK-1800)

Studie: **BRUIN****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel   |
|-----------------------------|----------|
| Studienprotokoll            | CSP (57) |
| Studienbericht              | CSR (29) |
| Studien Analyse Plan        | SAP (58) |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**☐ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja**      ☐ **unklar**      ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-1/2-Studie, daher gab es keine zeitliche Parallelität von Gruppen.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt (Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher sind die Patienten nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher sind die behandelnden Personen nicht verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Gesamtüberleben ist eindeutig zu bestimmen und wurde objektiv erhoben, daher kann eine Verzerrung ausgeschlossen werden.  
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Tumoransprechen wurde anhand der Lugano-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden. Insgesamt besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das progressionsfreie Überleben wurde anhand der Lugano-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie, daher sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Die Sicherheit wurde gemäß MedDRA (Version 24.0) kodiert und der Schweregrad der UE wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 5.0 eingestuft. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

*Zulässige Gründe sind:*

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

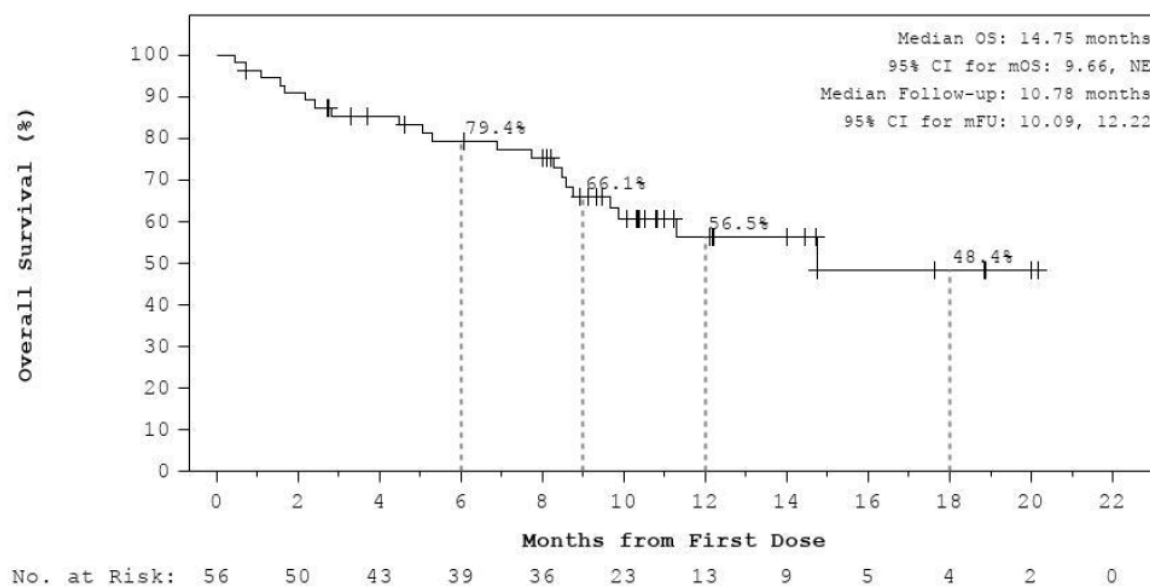
---

---

**Anhang 4-G: Weitere statistische Analysen****Sensitivitätsanalyse der Phase-2-Patienten zum Datenschnitt vom 31.01.2022**

Tabelle 4-95 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2-Analyse-Set

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | PAS<br>(N = 90)   | Phase-2-Analyse-Set<br>(N = 56) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| <b>Gesamtüberleben</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                 |
| <b>Überlebensstatus, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                 |
| Tot                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 30 (33,3)         | 21 (37,5)                       |
| Zensiert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 60 (66,7)         | 35 (62,5)                       |
| <b>Gründe für Zensierung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                                 |
| Lebend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 44 (48,9)         | 27 (48,2)                       |
| Studie abgebrochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 14 (15,6)         | 8 (14,3)                        |
| Lost-to-Follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 (2,2)           | -                               |
| <b>Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]<sup>a,b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | NE [14,75; NE]    | 14,75 [9,66; NE]                |
| <b>Überlebensrate, % [95%-KI]<sup>a,c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                                 |
| ≥ 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 84,7 [75,1; 90,8] | 79,4 [65,8; 88,0]               |
| ≥ 9 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 75,4 [64,4; 83,4] | 66,1 [51,0; 77,5]               |
| ≥ 12 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 67,6 [55,7; 77,0] | 56,5 [39,7; 70,2]               |
| ≥ 18 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 59,3 [46,1; 70,2] | 48,4 [28,0; 66,1]               |
| <b>Mediane Beobachtungsdauer<sup>a</sup> (Monate)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 16,56             | 10,78                           |
| KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PAS: Primary Analysis Set<br>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.<br>b: Das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.<br>c: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. |                   |                                 |



Abbreviations: CI = confidence interval; OS = overall survival; mOS = median overall survival; mFU = median follow-up

Abbildung 4-21 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2 Analyse Set

Tabelle 4-96 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für das beste Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2 Analyse Set

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | PAS<br>(N = 90) |           | Phase-2-Analyse-Set<br>(N = 56) |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IRC             | Prüfarzt  | IRC                             | Prüfarzt  |
| <b>Bestes Gesamtansprechen (BOR)<sup>a</sup>, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                 |           |                                 |           |
| Vollständiges Ansprechen (CR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 18 (20,0)       | 24 (26,7) | 9 (16,1)                        | 12 (21,4) |
| Partielles Ansprechen (PR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 34 (37,8)       | 23 (25,6) | 20 (35,7)                       | 13 (23,2) |
| Stabile Erkrankung (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 14 (15,6)       | 13 (14,4) | 13 (23,2)                       | 12 (21,4) |
| Progrediente Erkrankung (PD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15 (16,7)       | 21 (23,3) | 6 (10,7)                        | 12 (21,4) |
| Nicht auswertbar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9 (10,0)        | 9 (10,0)  | 8 (14,3)                        | 7 (12,5)  |
| BOR: bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IRC: unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PAS: Primary Analysis Set; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease). |                 |           |                                 |           |
| a: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien (6).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |           |                                 |           |

Tabelle 4-97 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für die Gesamtansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2 Analyse Set

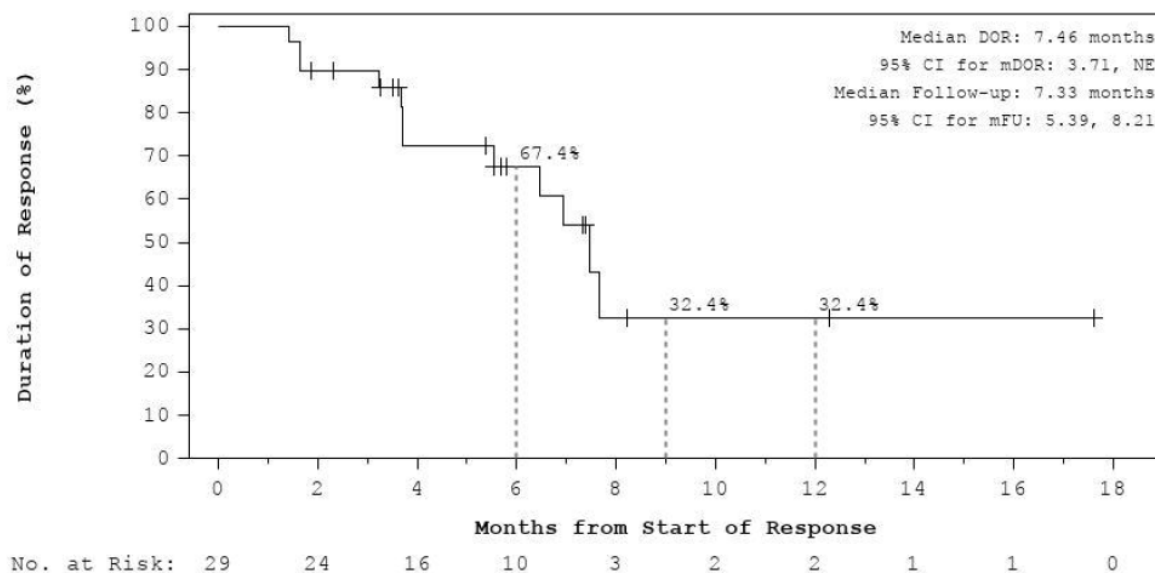
| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | PAS<br>(N = 90)           |                           | Phase-2-Analyse-Set<br>(N = 56) |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IRC                       | Prüfarzt                  | IRC                             | Prüfarzt                  |
| <b>Gesamtansprechrate (CR + PR)<sup>a</sup>, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                           |                           |                                 |                           |
| ORR<br>[95%-KI] <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 52 (57,8)<br>[46,9; 68,1] | 47 (52,2)<br>[41,4; 62,9] | 29 (51,8)<br>[38,0; 65,3]       | 25 (44,6)<br>[31,3; 58,5] |
| CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EDG: Ösophagogastrroduodenoskopie (Esophagogastrroduodenoscopy); IRC: unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PAS: Primary Analysis Set; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)<br>a: Die Gesamtansprechrate (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Das Erreichen einer CR wurde mittels Knochenmarksbiopsie und -aspiration, EDG und Koloskopie mit zufälligen segmentalen Biopsien bestätigt.<br>b: Das 95%-KI wurde unter Verwendung der exakten Binomialverteilung nach der Clopper-Pearson Methode bestimmt. |                           |                           |                                 |                           |

Tabelle 4-98 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für Dauer des Therapieansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2-Analyse-Set

| Endpunkt                                                      | PAS<br>(N = 90)        |                        | Phase-2-Analyse-Set<br>(N = 56) |                       |
|---------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------|
|                                                               | IRC                    | Prüfarzt               | IRC                             | Prüfarzt              |
| <b>Dauer des Therapieansprechens (DOR)</b>                    |                        |                        |                                 |                       |
| Patienten mit Ansprechen <sup>a,b</sup> , n                   | 52                     | 47                     | 29                              | 25                    |
| Status des Ansprechens <sup>c</sup> , n (%)                   |                        |                        |                                 |                       |
| Progress                                                      | 15 (28,8)              | 17 (36,2)              | 9 (31,0)                        | 11 (44,0)             |
| Tod (ohne vorherigen Progress)                                | 4 (7,7)                | 6 (12,8)               | 3 (10,3)                        | 3 (12,0)              |
| Zensiert n (%)                                                |                        |                        |                                 |                       |
| Am Leben ohne Progress zum oder vor dem Data cut-off          | 33 (63,5)              | 24 (51,1)              | 17 (58,6)                       | 11 (44,0)             |
| Anschließende Krebstherapie ohne Progress <sup>d</sup>        | 18 (34,6)              | 15 (31,9)              | 9 (31,0)                        | 7 (28,0)              |
| Anschließende Krebstherapie mit Progress <sup>d</sup>         | 9 (17,3)               | 4 (8,5)                | 5 (17,2)                        | 2 (8,0)               |
| Progress oder Tod nach anschließender Krebstherapie           | 3 (5,8)                | 2 (4,3)                | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)               |
| Abbruch der Studie ohne Progress oder Tod                     | 2 (3,8)                | 2 (4,3)                | 2 (6,9)                         | 1 (4,0)               |
| Tod oder Progress nach mind. 2 fehlenden Krankheitserhebungen | 1 (1,9)                | 1 (2,1)                | 1 (3,4)                         | 1 (4,0)               |
| Mediane Beobachtungszeit (Q1, Q3)                             | 11,93<br>(5,55; 20,34) | 15,84<br>(7,39; 21,39) | 7,33<br>(5,39; 8,21)            | 7,39<br>(5,78; 12,29) |
| Mediane DOR (Monate) [95%-KI] <sup>a,c,e,f</sup>              | 21,59<br>[7,46; NE]    | 11,93<br>[5,55; NE]    | 7,46<br>[3,71; NE]              | 6,93<br>[2,69; NE]    |
| Rate der DOR, % [95%-KI] <sup>a,e,g</sup>                     |                        |                        |                                 |                       |

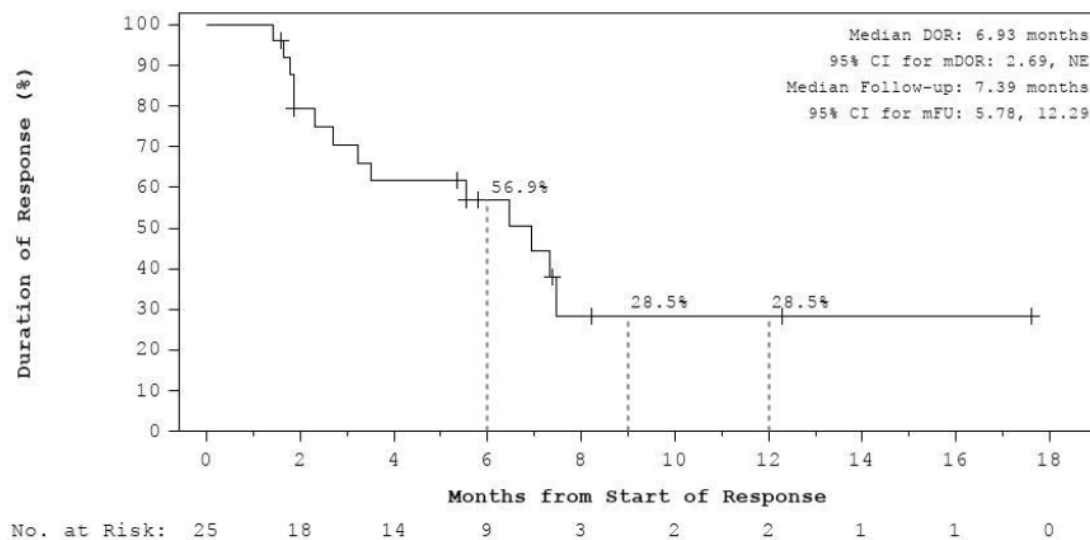
| Endpunkt    | PAS<br>(N = 90)      |                      | Phase-2-Analyse-Set<br>(N = 56) |                      |
|-------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|
|             | IRC                  | Prüfarzt             | IRC                             | Prüfarzt             |
| ≥ 6 Monate  | 73,6<br>[58,0; 84,2] | 65,4<br>[49,2; 77,5] | 67,4<br>[44,7; 82,4]            | 56,9<br>[34,6; 74,2] |
| ≥ 9 Monate  | 57,1<br>[39,3; 71,5] | 53,7<br>[37,0; 67,7] | 32,4<br>[9,5; 58,2]             | 28,5<br>[9,1; 51,8]  |
| ≥ 12 Monate | 57,1<br>[39,3; 71,5] | 47,0<br>[30,3; 62,0] | 32,4<br>[9,5; 58,2]             | 28,5<br>[9,1; 51,8]  |
| ≥ 18 Monate | 52,4<br>[33,9; 67,9] | 41,7<br>[24,5; 58,1] | -                               | -                    |

BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response);  
 DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis;  
 NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PAS: Primary Analysis Set; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Q1, Q3: 1./3. Quartil  
 a: Die DOR wurde nur für Patienten ausgewertet, die ein vollständiges (CR) oder partielles Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen erreichten.  
 b: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien.  
 c: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als BOR.  
 d: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.  
 e: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.  
 f: Der Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.  
 g: Das 95%-KI der Rate der DOR wurde unter Verwendung der Greenwood-Formel berechnet.



Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; mDOR = median duration of response; mFU = median follow-up.

Abbildung 4-22 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse der Dauer des Therapieansprechens basierend auf dem IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2-Analyse-Set



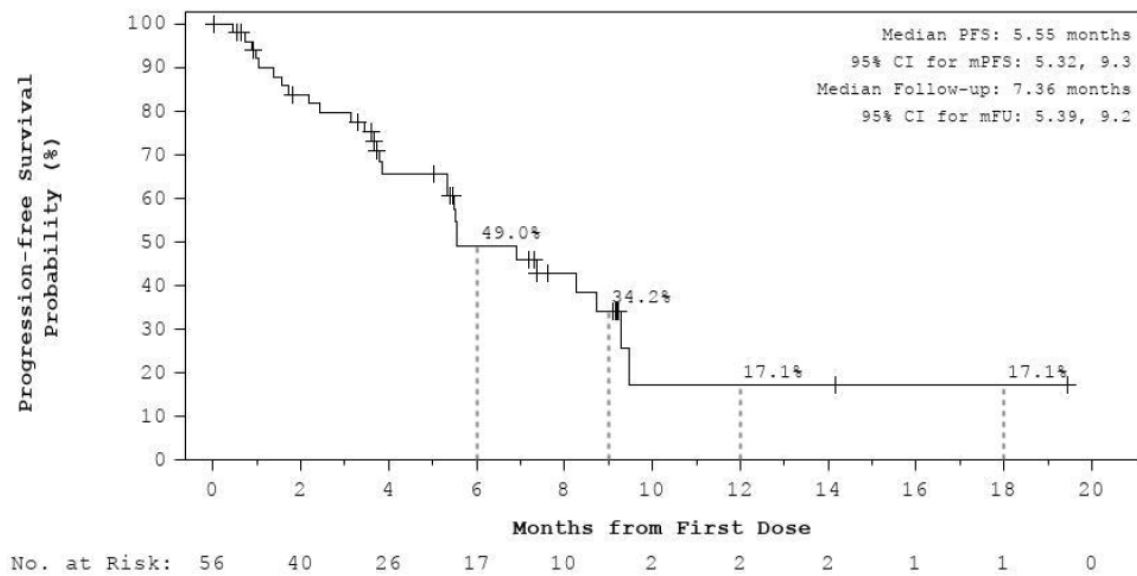
Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; mDOR = median duration of response; mFU = median follow-up.

Abbildung 4-23 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse der Dauer des Therapieansprechens basierend auf dem Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2-Analyse-Set

Tabelle 4-99 (Anhang): Sensitivitätsanalyse für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – PAS und Phase-2-Analyse-Set

| Endpunkt                                                                         | PAS<br>(N = 90) |           | Phase-2 Analyse Set<br>(N = 56) |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------------|-----------|
|                                                                                  | IRC             | Prüfarzt  | IRC                             | Prüfarzt  |
| <b>Progressionsfreies Überleben</b>                                              |                 |           |                                 |           |
| <b>Progressionsstatus<sup>a</sup>, n (%)</b>                                     |                 |           |                                 |           |
| Progress                                                                         | 35 (38,9)       | 46 (51,1) | 20 (35,7)                       | 30 (53,6) |
| Tod (ohne vorherigen Progress)                                                   | 10 (11,1)       | 11 (12,2) | 8 (14,3)                        | 8 (14,3)  |
| Zensiert                                                                         | 45 (50,0)       | 33 (36,7) | 28 (50,0)                       | 18 (32,1) |
| <b>Grund für Zensierung, n (%)</b>                                               |                 |           |                                 |           |
| Am Leben ohne Progression <sup>b</sup> zum oder vor dem Datenschnitt             | 18 (20,0)       | 15 (16,7) | 9 (16,1)                        | 7 (12,5)  |
| Nachfolgenden Anti-Tumorthherapie ohne dokumentierte Progression <sup>b</sup>    | 9 (10,0)        | 4 (4,4)   | 5 (8,9)                         | 2 (3,6)   |
| Dokumentierte Progression oder verstorben nach nachfolgender Anti-Tumorthherapie | 7 (7,8)         | 6 (6,7)   | 4 (7,1)                         | 3 (5,4)   |
| Abbruch der Studie ohne Progression <sup>b</sup> oder ohne verstorben zu sein    | 7 (7,8)         | 6 (6,7)   | 6 (10,7)                        | 4 (7,1)   |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | PAS<br>(N = 90)       |                      | Phase-2 Analyse Set<br>(N = 56) |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | IRC                   | Prüfarzt             | IRC                             | Prüfarzt             |
| Progression oder Tod unmittelbar nach mindestens zwei aufeinanderfolgend verpassten Studienvisiten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4 (4,4)               | 2 (2,2)              | 4 (7,1)                         | 2 (3,6)              |
| <b>Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]<sup>c,d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 7,36<br>[5,32; 12,45] | 5,32<br>[3,71; 7,62] | 5,55<br>[5,32; 9,30]            | 5,32<br>[3,68; 7,29] |
| <b>Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]<sup>c,e</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |                      |                                 |                      |
| ≥ 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 51,9<br>[39,8; 62,7]  | 44,1<br>[32,9; 54,7] | 49,0<br>[32,9; 63,3]            | 39,3<br>[25,5; 52,8] |
| ≥ 9 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 44,7<br>[32,5; 56,1]  | 35,1<br>[24,5; 45,9] | 34,2<br>[18,7; 50,5]            | 22,6<br>[11,1; 36,6] |
| ≥ 12 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 40,0<br>[27,7; 52,0]  | 31,6<br>[21,2; 42,5] | 17,1<br>[3,8; 38,6]             | 12,6<br>[3,2; 28,7]  |
| ≥ 18 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 34,4<br>[21,9; 47,1]  | 27,6<br>[17,5; 38,7] | 17,1<br>[3,8; 38,6]             | 12,6<br>[3,2; 28,7]  |
| <b>Mediane Beobachtungsdauer<sup>c</sup> (Monate)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9,23                  | 14,82                | 7,36                            | 9,10                 |
| IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PAS: Primary Analysis Set<br>a: Die Beurteilung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien.<br>b: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.<br>c: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.<br>d: Der Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.<br>e: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood-Formel berechnet. |                       |                      |                                 |                      |



Abbreviations: CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; mPFS = median progression-free survival; mFU = median follow-up.

Abbildung 4-24 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des progressionsfreien Überlebens basierend auf dem IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2 Analyse Set

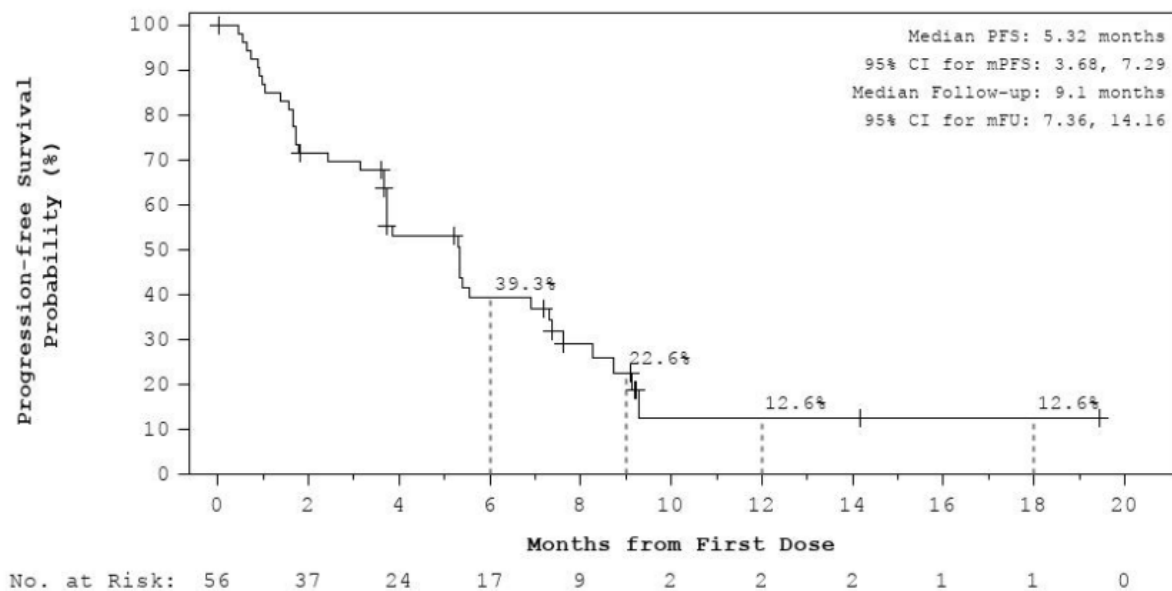


Abbildung 4-25 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse des progressionsfreien Überlebens basierend auf dem Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 31.01.2022) – Phase-2 Analyse Set

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mFU: Mediane Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up); mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben (Median Progression Free Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival);

### Ergänzende Darstellung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen zum Datenschnitt vom 08.02.2023

Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse für Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen mit mindestens 10 Patienten mit Ereignis nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN – OMTSAS

| Endpunkt                                                                              | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                       | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| <b>Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach MedDRA SOC und PT, n (%)</b> |                            |
| Gesamt                                                                                | 745 (95,8)                 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                               | 456 (58,6)                 |
| COVID-19                                                                              | 151 (19,4)                 |
| Pneumonie                                                                             | 85 (10,9)                  |
| Infektion der oberen Atemwege                                                         | 85 (10,9)                  |
| Harnwegsinfektion                                                                     | 81 (10,4)                  |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                             | 46 (5,9)                   |
| Sinusitis                                                                             | 41 (5,3)                   |
| Sepsis                                                                                | 25 (3,2)                   |
| Hautinfektion                                                                         | 24 (3,1)                   |
| Infektion der unteren Atemwege                                                        | 21 (2,7)                   |
| Bronchitis                                                                            | 19 (2,4)                   |
| Herpes zoster                                                                         | 18 (2,3)                   |
| Zellulitis                                                                            | 14 (1,8)                   |
| Ohreninfektion                                                                        | 10 (1,3)                   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                               | 429 (55,1)                 |
| Diarrhö                                                                               | 197 (25,3)                 |
| Übelkeit                                                                              | 138 (17,7)                 |
| Obstipation                                                                           | 111 (14,3)                 |
| Abdominalschmerz                                                                      | 108 (13,9)                 |
| Erbrechen                                                                             | 62 (8,0)                   |
| Bauch aufgetrieben                                                                    | 38 (4,9)                   |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung                                                    | 31 (4,0)                   |
| Dyspepsie                                                                             | 29 (3,7)                   |
| Stomatitis                                                                            | 26 (3,3)                   |

| Endpunkt                                                     | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                              | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| Dysphagie                                                    | 19 (2,4)                   |
| Schmerzen Oberbauch                                          | 17 (2,2)                   |
| Mundtrockenheit                                              | 16 (2,1)                   |
| Flatulenz                                                    | 16 (2,1)                   |
| Hämorrhoiden                                                 | 11 (1,4)                   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 416 (53,5)                 |
| Ermüdung                                                     | 236 (30,3)                 |
| Fieber                                                       | 113 (14,5)                 |
| Ödem peripher                                                | 92 (11,8)                  |
| Periphere Schwellung                                         | 31 (4,0)                   |
| Grippeähnliche Erkrankung                                    | 29 (3,7)                   |
| Schüttelfrost                                                | 28 (3,6)                   |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs                      | 24 (3,1)                   |
| Asthenie                                                     | 22 (2,8)                   |
| Unwohlsein                                                   | 20 (2,6)                   |
| Lokalisiertes Ödem                                           | 14 (1,8)                   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | 348 (44,7)                 |
| Husten                                                       | 145 (18,6)                 |
| Dyspnoe                                                      | 135 (17,4)                 |
| Nasenverstopfung                                             | 52 (6,7)                   |
| Husten mit Auswurf                                           | 44 (5,7)                   |
| Schmerzen im Oropharynx                                      | 38 (4,9)                   |
| Epistaxis                                                    | 33 (4,2)                   |
| Hustensyndrom der oberen Atemwege                            | 31 (4,0)                   |
| Pleuraerguss                                                 | 27 (3,5)                   |
| Allergische Rhinitis                                         | 20 (2,6)                   |
| Rhinorrhoe                                                   | 19 (2,4)                   |
| Hypoxie                                                      | 13 (1,7)                   |
| Respiratorische Insuffizienz                                 | 11 (1,4)                   |
| Belastungsdyspnoe                                            | 10 (1,3)                   |
| Untersuchungen                                               | 333 (42,8)                 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                  | 119 (15,3)                 |
| Thrombozytenzahl vermindert                                  | 102 (13,1)                 |
| Kreatinin im Blut erhöht                                     | 45 (5,8)                   |

| Endpunkt                                                 | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                          | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| Aspartataminotransferase erhöht                          | 44 (5,7)                   |
| Gewicht erniedrigt                                       | 40 (5,1)                   |
| Alaninaminotransferase erhöht                            | 39 (5,0)                   |
| Lipase erhöht                                            | 30 (3,9)                   |
| Bilirubin im Blut erhöht                                 | 27 (3,5)                   |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht                    | 26 (3,3)                   |
| Lymphozytenzahl erhöht                                   | 22 (2,8)                   |
| Leukozytenzahl erniedrigt                                | 18 (2,3)                   |
| Gewicht erhöht                                           | 16 (2,1)                   |
| Laktatdehydrogenase im Blut erhöht                       | 15 (1,9)                   |
| Elektrokardiogramm QT verlängert                         | 11 (1,4)                   |
| Lymphozytenzahl erniedrigt                               | 11 (1,4)                   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 325 (41,8)                 |
| Arthralgie                                               | 121 (15,6)                 |
| Rückenschmerzen                                          | 106 (13,6)                 |
| Myalgie                                                  | 61 (7,8)                   |
| Schmerz in einer Extremität                              | 55 (7,1)                   |
| Muskelspasmen                                            | 36 (4,6)                   |
| Nackenschmerzen                                          | 21 (2,7)                   |
| Muskuläre Schwäche                                       | 18 (2,3)                   |
| Knochenschmerzen                                         | 15 (1,9)                   |
| Flankenschmerz                                           | 14 (1,8)                   |
| Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend          | 14 (1,8)                   |
| Gelenkschwellung                                         | 13 (1,7)                   |
| Osteoporose                                              | 11 (1,4)                   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes           | 312 (40,1)                 |
| Pruritus                                                 | 58 (7,5)                   |
| Ausschlag makulo-papulös                                 | 57 (7,3)                   |
| Nächtliche Schweißausbrüche                              | 45 (5,8)                   |
| Hyperhidrosis                                            | 43 (5,5)                   |
| Petechien                                                | 39 (5,0)                   |
| Ausschlag                                                | 34 (4,4)                   |
| Alopezie                                                 | 20 (2,6)                   |

| Endpunkt                                                           | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                    | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| Erythem                                                            | 19 (2,4)                   |
| Hautläsion                                                         | 19 (2,4)                   |
| Trockene Haut                                                      | 18 (2,3)                   |
| Keratosis actinica                                                 | 12 (1,5)                   |
| Ekchymose                                                          | 10 (1,3)                   |
| Ekzem                                                              | 10 (1,3)                   |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | 295 (37,9)                 |
| Kopfschmerzen                                                      | 107 (13,8)                 |
| Schwindelgefühl                                                    | 87 (11,2)                  |
| Parästhesie                                                        | 49 (6,3)                   |
| Erinnerungsvermögen eingeschränkt                                  | 26 (3,3)                   |
| Periphere sensorische Neuropathie                                  | 23 (3,0)                   |
| Dysgeusie                                                          | 17 (2,2)                   |
| Periphere Neuropathie                                              | 13 (1,7)                   |
| Tremor                                                             | 12 (1,5)                   |
| Hypoästhesie                                                       | 11 (1,4)                   |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 259 (33,3)                 |
| Kontusion                                                          | 157 (20,2)                 |
| Sturz                                                              | 65 (8,4)                   |
| Arthropodenbiss                                                    | 15 (1,9)                   |
| Hauteinriss                                                        | 13 (1,7)                   |
| Impfkomplikation                                                   | 11 (1,4)                   |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                       | 258 (33,2)                 |
| Anämie                                                             | 129 (16,6)                 |
| Neutropenie                                                        | 88 (11,3)                  |
| Thrombozytopenie                                                   | 27 (3,5)                   |
| Febrile Neutropenie                                                | 23 (3,0)                   |
| Leukozytose                                                        | 17 (2,2)                   |
| Lymphknotenschmerzen                                               | 14 (1,8)                   |
| Lymphadenopathie                                                   | 10 (1,3)                   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | 249 (32,0)                 |
| Appetit vermindert                                                 | 65 (8,4)                   |
| Hyperurikämie                                                      | 52 (6,7)                   |
| Hypokaliämie                                                       | 39 (5,0)                   |

| Endpunkt                             | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|--------------------------------------|----------------------------|
|                                      | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| Hyperkaliämie                        | 26 (3,3)                   |
| Hyponatriämie                        | 25 (3,2)                   |
| Hyperglykämie                        | 22 (2,8)                   |
| Hyperkalzämie                        | 18 (2,3)                   |
| Hypomagnesiämie                      | 17 (2,2)                   |
| Dehydratation                        | 16 (2,1)                   |
| Hypalbuminämie                       | 15 (1,9)                   |
| Hypokalzämie                         | 15 (1,9)                   |
| Hypophosphatämie                     | 15 (1,9)                   |
| Gefäßerkrankungen                    | 142 (18,3)                 |
| Hypertonie                           | 76 (9,8)                   |
| Hypotonie                            | 31 (4,0)                   |
| Hämatom                              | 18 (2,3)                   |
| Herzerkrankungen                     | 129 (16,6)                 |
| Palpitationen                        | 24 (3,1)                   |
| Vorhofflimmern                       | 23 (3,0)                   |
| Sinustachykardie                     | 23 (3,0)                   |
| Sinusbradykardie                     | 16 (2,1)                   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 126 (16,2)                 |
| Hämaturie                            | 32 (4,1)                   |
| Akute Nierenschädigung               | 26 (3,3)                   |
| Pollakisurie                         | 25 (3,2)                   |
| Dysurie                              | 21 (2,7)                   |
| Harnretention                        | 10 (1,3)                   |
| Psychiatrische Erkrankungen          | 117 (15,0)                 |
| Schlaflosigkeit                      | 62 (8,0)                   |
| Angst                                | 20 (2,6)                   |
| Depression                           | 20 (2,6)                   |
| Verwirrtheitszustand                 | 14 (1,8)                   |
| Augenerkrankungen                    | 104 (13,4)                 |
| Sehen verschwommen                   | 25 (3,2)                   |
| Trockenes Auge                       | 21 (2,7)                   |
| Katarakt                             | 14 (1,8)                   |
| Bindehautblutung                     | 11 (1,4)                   |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| Tränensekretion verstärkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 11 (1,4)                   |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)                                                                                                                                                                                                                                                         | 95 (12,2)                  |
| Basalzellkarzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 32 (4,1)                   |
| Plattenepithelkarzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 13 (1,7)                   |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 70 (9,0)                   |
| Hypakusis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 16 (2,1)                   |
| Vertigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 16 (2,1)                   |
| Tinnitus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 11 (1,4)                   |
| Ohrschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 10 (1,3)                   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 35 (4,5)                   |
| Erkrankungen des Immunsystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 22 (2,8)                   |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OMTSAS: Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) |                            |

Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für Patienten mit häufigen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz  $\geq 1\%$  nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – OMTSAS

| Endpunkt                                                                                                                  | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                           | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| <b>Patienten mit häufigen schweren unerwünschten Ereignissen von CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach MedDRA PT, n (%)</b> |                            |
| Gesamt                                                                                                                    | 474 (60,9)                 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                                                                               | 98 (12,6)                  |
| Neutropenie                                                                                                               | 76 (9,8)                   |
| Anämie                                                                                                                    | 74 (9,5)                   |
| Thrombozytenzahl vermindert                                                                                               | 51 (6,6)                   |
| Pneumonie                                                                                                                 | 51 (6,6)                   |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                                                                 | 45 (5,8)                   |
| Akute Nierenschädigung                                                                                                    | 25 (3,2)                   |
| Sepsis                                                                                                                    | 24 (3,1)                   |
| Febrile Neutropenie                                                                                                       | 22 (2,8)                   |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 22 (2,8)                   |
| COVID-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 21 (2,7)                   |
| Leukozytose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 17 (2,2)                   |
| Ermüdung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 16 (2,1)                   |
| Harnwegsinfektion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 15 (1,9)                   |
| Thrombozytopenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 14 (1,8)                   |
| Alaninaminotransferase erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 12 (1,5)                   |
| Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 (1,4)                   |
| Hypotonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 11 (1,4)                   |
| Lipase erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 11 (1,4)                   |
| Respiratorische Insuffizienz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11 (1,4)                   |
| Vorhofflimmern                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 10 (1,3)                   |
| Fieber                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10 (1,3)                   |
| Abdominalschmerz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9 (1,2)                    |
| Hyponatriämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 9 (1,2)                    |
| Hypoxie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9 (1,2)                    |
| Diarrhö                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8 (1,0)                    |
| Hypokaliämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 8 (1,0)                    |
| Lymphozytenzahl erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8 (1,0)                    |
| Muskuläre Schwäche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 8 (1,0)                    |
| Synkope                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8 (1,0)                    |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OMTSAS: Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) |                            |

Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einer Inzidenz  $\geq 1\%$  nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BRUIN – OMTSAS

| Endpunkt                                                                                   | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                            | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| <b>Patienten mit häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach MedDRA, n (%)</b> |                            |
| Gesamt                                                                                     | 343 (44,1)                 |
| Pneumonie                                                                                  | 48 (6,2)                   |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 46 (5,9)                   |
| COVID-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24 (3,1)                   |
| Sepsis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 19 (2,4)                   |
| Febrile Neutropenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 17 (2,2)                   |
| Anämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 16 (2,1)                   |
| Fieber                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 16 (2,1)                   |
| Akute Nierenschädigung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 12 (1,5)                   |
| Harnwegsinfektion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 10 (1,3)                   |
| Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9 (1,2)                    |
| Respiratorische Insuffizienz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 9 (1,2)                    |
| Vorhofflimmern                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 8 (1,0)                    |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OMTSAS: Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) |                            |

Tabelle 4-103 (Anhang): Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BRUIN (Datenschnitt: 08.02.2023) – OMTSAS

| Endpunkt                                                                                                 | Pirtobrutinib<br>(N = 778) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                          | Datenschnitt<br>08.02.2023 |
| <b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten nach MedDRA PT, n (%)</b> |                            |
| Gesamt                                                                                                   | 67 (8,6)                   |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                                                | 5 (0,6)                    |
| Pneumonie                                                                                                | 4 (0,5)                    |
| Anämie                                                                                                   | 3 (0,4)                    |
| COVID-19                                                                                                 | 3 (0,4)                    |
| Myelodysplastisches Syndrom                                                                              | 3 (0,4)                    |
| Thrombozytenzahl vermindert                                                                              | 3 (0,4)                    |
| Sepsis                                                                                                   | 3 (0,4)                    |
| Ermüdung                                                                                                 | 2 (0,3)                    |
| Neutropenie                                                                                              | 2 (0,3)                    |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                                                              | 2 (0,3)                    |

|                                         | <b>Pirtobrutinib<br/>(N = 778)</b> |
|-----------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Endpunkt</b>                         | <b>Datenschnitt<br/>08.02.2023</b> |
| Septischer Schock                       | 2 (0,3)                            |
| Abdominalschmerz                        | 1 (0,1)                            |
| Akute Nierenschädigung                  | 1 (0,1)                            |
| Akute myeloische Leukämie               | 1 (0,1)                            |
| Akuter Myokardinfarkt                   | 1 (0,1)                            |
| Alopezie                                | 1 (0,1)                            |
| Plattenepithelkarzinom des Anus         | 1 (0,1)                            |
| Angst                                   | 1 (0,1)                            |
| Asthenie                                | 1 (0,1)                            |
| Bakterielle Sepsis                      | 1 (0,1)                            |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht   | 1 (0,1)                            |
| Brustkrebs mit Metastasen               | 1 (0,1)                            |
| Bronchopulmonale Aspergillose           | 1 (0,1)                            |
| Herzstillstand                          | 1 (0,1)                            |
| Cholezystitis                           | 1 (0,1)                            |
| Chronische respiratorische Insuffizienz | 1 (0,1)                            |
| Kryptokokkose                           | 1 (0,1)                            |
| Dyspnoe                                 | 1 (0,1)                            |
| Enzephalitis                            | 1 (0,1)                            |
| Erythema multiforme                     | 1 (0,1)                            |
| Augenlidptosis                          | 1 (0,1)                            |
| Febrile Neutropenie                     | 1 (0,1)                            |
| Intrakranielle Blutung                  | 1 (0,1)                            |
| Hämothorax                              | 1 (0,1)                            |
| Hyperkalzämie                           | 1 (0,1)                            |
| Hyperkaliämie                           | 1 (0,1)                            |
| Hyponatriämie                           | 1 (0,1)                            |
| Infektiöses Aneurysma                   | 1 (0,1)                            |
| Lymphozytenzahl erniedrigt              | 1 (0,1)                            |
| Malignes Melanom mit Metastasen         | 1 (0,1)                            |
| Mukormykose                             | 1 (0,1)                            |
| Multiorgandysfunktionssyndrom           | 1 (0,1)                            |
| Myalgie                                 | 1 (0,1)                            |
| Übelkeit                                | 1 (0,1)                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Pirtobrutinib<br/>(N = 778)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Endpunkt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Datenschnitt<br/>08.02.2023</b> |
| Periphere Neuropathie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 (0,1)                            |
| Erkrankung des Nervus opticus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 (0,1)                            |
| Ruptur des Pankreasgangs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1 (0,1)                            |
| Pleuraerguss                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (0,1)                            |
| Pneumonitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (0,1)                            |
| Ausschlag makulo-papulös                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1 (0,1)                            |
| Respiratorische Insuffizienz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (0,1)                            |
| Hautnekrose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (0,1)                            |
| Plattenepithelkarzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1 (0,1)                            |
| Plattenepithelkarzinom der Haut                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 (0,1)                            |
| Plattenepithelkarzinom der Zunge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1 (0,1)                            |
| Sepsis durch Staphylokokken                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (0,1)                            |
| Endoleak nach Stent-Graft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 (0,1)                            |
| Streptokokken-Infektion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 (0,1)                            |
| Tumorlysesyndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1 (0,1)                            |
| Tumorschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (0,1)                            |
| Urosepsis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 (0,1)                            |
| Gewicht erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (0,1)                            |
| Leukozytenzahl erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 (0,1)                            |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OMTSAS: Overall Monotherapy Safety Analysis Set; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE: Unerwünschtes Ereignis<br>a: Die unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 24.0 kodiert. Die Schwere der UE wurde durch den Prüfarzt und nach CTCAE Version 5.0 bewertet |                                    |