

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pirtobrutinib (Jaypirca<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 10.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib gegenüber der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes für Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	Best-Supportive-Care
BTK(i)	Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor)
ClbR	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
del	Deletion
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
IdeR	Idelalisib in Kombination mit Rituximab
IL	Item-Liste
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MCL	Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
P-gp	P-Glykoprotein

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
RR	Relatives Risiko
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VenR	Venetoclax in Kombination mit Rituximab
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lilly Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Eli Lilly Nederland B.V.
<b>Anschrift:</b>	Papendorpseweg 83 3528, BJ Utrecht Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pirtobrutinib
<b>Handelsname:</b>	Jaypirca®
<b>ATC-Code:</b>	L01EL05
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	49960
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18468577
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C91.10
<b>Alpha-ID</b>	I25520 Chronische lymphatische Leukämie I116112 Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL] I95957 Chronische lymphoide Leukämie I17640 Chronische lymphozytäre Leukämie I25521 CLL [Chronische lymphatische Leukämie]
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.	28.03.2025	A
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: Chronische lymphatische Leukämie a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.	30.10.2023
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit r/r CLL und vorheriger BTKi-Therapie	<b>Population A:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor <b>ZVT:</b> Venetoclax in Kombination mit Rituximab
		<b>Population B:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor <b>ZVT:</b> Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idelalisib in Kombination mit Rituximab,</li> <li>• Bendamustin in Kombination mit Rituximab,</li> <li>• Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und</li> <li>• Best-Supportive-Care<sup>c</sup>;</li> </ul> unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren <sup>d</sup> sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK(i): Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; r/r: Rezidiert oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

c: Konkretisierung von Best-Supportive-Care durch die Ergänzung der allogenen Stammzelltransplantation sowie der Behandlung mit den kovalenten BTKi Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib.

d: Als genetische Risikofaktoren werden das Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angesehen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Da das Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib zwei abgrenzbare Therapielinien umfasst, für die unterschiedliche Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, teilt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in folgende Populationen auf:

- A) Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor,
- B) Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem B-Cell Lymphoma 2 (BCL-2)-Inhibitor.

Dieses Vorgehen begründet der G-BA damit, dass für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach Erstlinientherapie mit einem BTK-Inhibitor (BTKi) die Gabe von Venetoclax in Kombination mit Rituximab den aktuellen Therapiestandard gemäß S3-Leitlinie darstellt, während sich für Patienten, die bereits mit Venetoclax und mindestens einem BTKi behandelt wurden, anhand der vorliegenden Evidenz keine Standardtherapie ableiten lässt. Für diese Patienten erachtet der G-BA eine patientenindividuelle Therapie, wie in Tabelle 1-6 näher beschrieben, als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) folgt der Entscheidung des G-BA, nimmt aber ergänzend eine Konkretisierung für Best-Supportive-Care (BSC) basierend auf dem aktuellen Stand der Therapielandschaft der CLL vor.

Für die Population B sind aus Sicht von Lilly auch die kovalenten BTKi Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib als Bestandteil einer BSC im Rahmen der ZVT zu betrachten. Gemäß der aktuellen deutschen Onkopedia- sowie S3-Leitlinie sind diese zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären (r/r) CLL empfohlen und in der Indikation r/r CLL zugelassen. Mangels klarer Behandlungsempfehlungen nach Vortherapie mit einem BTK- und einem BCL-2-Inhibitor erfolgt die Wahl der weiteren Therapie patientenindividuell unter Berücksichtigung aller verfügbarer Therapieoptionen – einschließlich einer Re-Therapie mit kovalenten BTKi. Sowohl Ibrutinib als auch Acalabrutinib wurde vom G-BA ein Zusatznutzen zugesprochen.

Zudem erachtet Lilly, entsprechend den Empfehlungen der aktuellen Onkopedia-Leitlinie sowie der deutschen S3-Leitlinie, eine allogene Stammzelltransplantation als Teil von BSC im Rahmen der ZVT für die Population B. Konkret bleibt laut Leitlinienempfehlung die allogene Stammzelltransplantation eine Option für Patienten mit ungünstiger Prognose trotz Verfügbarkeit moderner Therapiemöglichkeiten. Die Wirksamkeit und Sicherheit ist auch nach Vortherapie mit Signalweginhibitoren, einschließlich BTKi, belegt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib für erwachsene Patienten mit r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie CLL-321.

Die Studie CLL-321 ist eine globale, multizentrische, randomisiert-kontrollierte, offene Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab und Bendamustin in Kombination mit Rituximab) bei erwachsenen Patienten mit r/r CLL / kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL), die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, untersucht. Bei den Patienten der Studie CLL-321 handelt es sich überwiegend um Patienten mit einer ungünstigen Prognose und bereits mehreren Vorbehandlungen, für die keine Standardtherapie und nach aktuellem Stand der Therapielandschaft auch generell keine wirksame Therapie zur Verfügung steht. Die bewertungsrelevante Studie CLL-321 ist die bisher erste randomisierte Phase-3-Studie, in der ausschließlich Patienten mit mindestens einer vorherigen BTKi-Behandlung eingeschlossen wurden.

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patienten in der Studie CLL-321 mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland und der Beteiligung von deutschen und anderen europäischen Studienzentren (u. a. Frankreich, Italien, Polen und das Vereinigte Königreich) ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

### Ergebnisse der Studie CLL-321

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen. Die Ergebnisse für Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A) werden ausschließlich in Anhang 4-G des Moduls 4 dargestellt, da die Vergleichstherapie für Population A in der Studie CLL-321 nicht der durch den G-BA festgelegten ZVT entspricht. Die Ableitung eines Zusatznutzens erfolgt daher formal ausschließlich für Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und einem BCL-2-Inhibitor (Population B). Entsprechend bezieht sich die Analysepopulation (Intention to Treat [ITT]-Population, bzw. Safety-Population) im Folgenden auf das jeweilige Analyse-Set für Population B.

Der Zusatznutzen von Pirtobrutinib wird im vorliegenden Dossier anhand der Ergebnisse des Datenschnitts vom 29.08.2024 bewertet, da es sich dabei um den aktuellen präspezifizierten Datenschnitt handelt.

Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib gegenüber der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes für Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt in der Studie CLL-321	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Pirtobrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	HR: 1,39 [0,77; 2,52], 0,279	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (ergänzend)	<b>HR: 0,48 [0,30; 0,75], &lt; 0,001</b>	_b
Tumoransprechen (ergänzend)		
Gesamtansprechrates	RR: 1,52 [0,96; 2,42], 0,071	
Gesamtansprechrates (einschließlich partieller Remission mit Lymphozytose)	<b>RR: 1,60 [1,04; 2,48], 0,031</b>	_b
Dauer des Therapieansprechens	HR: 0,61 [0,29; 1,28], 0,189	
Zeit bis zur Folgebehandlung	<b>HR: 0,38 [0,24; 0,62], &lt; 0,001</b>	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<b>Patientenberichtete Symptomatik</b>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30		
Appetitlosigkeit	HR: 0,52 [0,20; 1,34], 0,164	
Diarrhö	<b>HR: 0,28 [0,12; 0,69], 0,003</b>	
Dyspnoe	<b>HR: 0,36 [0,13; 1,01], 0,045</b>	
Fatigue	HR: 0,51 [0,23; 1,11], 0,085	
Verstopfung	HR: 0,61 [0,17; 2,22], 0,437	
Schlaflosigkeit	HR: 1,11 [0,40; 3,13], 0,833	
Übelkeit und Erbrechen	HR: 0,75 [0,27; 2,07], 0,580	
Schmerz	HR: 1,59 [0,68; 3,73], 0,289	
		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie CLL-321	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Pirtobrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) der EORTC Item Library- Symptomskalen		
CLL/SLL Symptome	HR: 0,71 [0,32; 1,56], 0,388	
Fatigue	HR: 0,87 [0,42; 1,81], 0,700	
<i>Patientenberichteter Gesundheitszustand</i>		
PGIS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>c</sup>	HR: 1,28 [0,56; 2,95], 0,554	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
PGIC (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>c</sup>	<b>HR: 0,26 [0,09; 0,75], 0,009</b>	
EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung [ $\geq 15$ Punkte])	HR: 1,08 [0,44; 2,61], 0,870	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30		Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 1,00 [0,43; 2,35], 0,985	
Kognitive Funktion	HR: 2,09 [0,74; 5,91], 0,150	
Emotionale Funktion	HR: 0,74 [0,31; 1,75], 0,476	
Körperliche Funktion	HR: 0,65 [0,24; 1,72], 0,365	
Rollenfunktion	HR: 0,46 [0,20; 1,03], 0,055	
Soziale Funktion	HR: 0,68 [0,30; 1,56], 0,330	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) des EORTC IL19		
Körperliche Funktion	HR: 0,97 [0,42; 2,27], 0,940	
<i>Sicherheit</i>		
<i>Gesamtraten UE: Zeit bis zum ersten UE</i>		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
UE, jeglicher Schweregrad	<b>HR: 0,57 [0,38; 0,84], 0,005</b>	
SUE	HR: 0,72 [0,42; 1,22], 0,213	
UE CTCAE Grad $\geq 3$	<b>HR: 0,49 [0,31; 0,78], 0,003</b>	
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE	<b>HR: 0,31 [0,14; 0,71], 0,004</b>	
Kompletter Behandlungsabbruch auf- grund UE	<b>HR: 0,40 [0,17; 0,96], 0,034</b>	
<i>UESI: Zeit bis zum ersten UE</i>		
Blutung (jeglicher Schweregrad)	HR: 1,89 [0,81; 4,43], 0,136	
CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 1,94 [0,18; 21,38], 0,582	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie CLL-321	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Pirtobrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegend	HR: 1,07 [0,08; 14,75], 0,957	
Blaue Flecken (jeglicher Schweregrad)	HR: 5,55 [0,67; 46,25], 0,075	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	NE <sup>d</sup>	
Schwerwiegend	NE <sup>d</sup>	
Petechien und Purpura (jeglicher Schweregrad)	HR: 4,27 [0,50; 36,56], 0,148	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	NE <sup>d</sup>	
Schwerwiegend	NE <sup>d</sup>	
Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad)	HR: 1,35 [0,52; 3,49], 0,531	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 1,00 [0,06; 15,99], 1,000	
Schwerwiegend	HR: 0,27 [0,01; 7,70], 0,436	
Anämie (jeglicher Schweregrad)	HR: 1,25 [0,57; 2,72], 0,584	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 1,83 [0,55; 6,06], 0,315	
Schwerwiegend	NE <sup>d</sup>	
Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad)	<b>HR: 0,29 [0,10; 0,82], 0,014</b>	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 0,49 [0,16; 1,55], 0,216	
Schwerwiegend	HR: 0,33 [0,03; 3,80], 0,354	
Neutropenie (jeglicher Schweregrad)	<b>HR: 0,47 [0,24; 0,92], 0,024</b>	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	<b>HR: 0,45 [0,22; 0,91], 0,024</b>	
Schwerwiegend	HR: 0,16 [0,02; 1,49], 0,069	
Infektionen (jeglicher Schweregrad)	HR: 0,87 [0,52; 1,44], 0,581	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 1,17 [0,56; 2,43], 0,683	
Schwerwiegend	HR: 1,13 [0,54; 2,38], 0,739	
Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad)	HR: 1,07 [0,63; 1,83], 0,802	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 1,20 [0,54; 2,67], 0,653	
Schwerwiegend	HR: 1,22 [0,52; 2,84], 0,651	
COVID-19 (jeglicher Schweregrad)	<b>HR: 0,39 [0,16; 0,96], 0,034</b>	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 1,65 [0,31; 8,75], 0,555	
Schwerwiegend	HR: 1,04 [0,24; 4,48], 0,959	
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (jeglicher Schweregrad)	HR: 1,74 [0,17; 17,51], 0,633	
CTCAE-Grad $\geq$ 3	NE <sup>d</sup>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie CLL-321	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Pirtobrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegend	NE <sup>d</sup>	
<i>Zeit bis zum ersten UE (jeglicher Schweregrad) nach SOC und PT<sup>e</sup></i>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	HR: 0,87 [0,52; 1,44], 0,581	
COVID-19 (PT)	<b>HR: 0,28 [0,11; 0,72], 0,006</b>	
Bronchitis (PT)	<b>HR: 0,09 [0,01; 0,70], 0,004</b>	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	<b>HR: 0,58 [0,33; 1,00], 0,048</b>	
Fieber (PT)	<b>HR: 0,28 [0,11; 0,73], 0,006</b>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	<b>HR: 0,54 [0,31; 0,94], 0,027</b>	
Abdominalschmerz (PT)	<b>HR: 0,14 [0,02; 1,15], 0,033</b>	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	HR: 0,67 [0,29; 1,50], 0,358	
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	<b>HR: 0,00 [0,00; NE], &lt; 0,001</b>	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	<b>HR: 0,31 [0,15; 0,64], &lt; 0,001</b>	
Untersuchungen (SOC)	<b>HR: 0,22 [0,10; 0,47], &lt; 0,001</b>	
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	<b>HR: 0,19 [0,04; 0,87], 0,016</b>	
Gewicht erniedrigt (PT)	<b>HR: 0,07 [0,01; 0,58], 0,001</b>	
Thrombozytenzahl vermindert (PT)	<b>HR: 0,08 [0,01; 0,76], 0,009</b>	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	<b>HR: 0,30 [0,09; 0,98], 0,035</b>	
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	<b>HR: 0,21 [0,04; 0,95], 0,025</b>	
<i>Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT<sup>e</sup></i>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	<b>HR: 0,07 [0,01; 0,63], 0,003</b>	
Diarrhö (PT)	<b>HR: 0,00 [0,00; NE], &lt; 0,001</b>	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	<b>HR: 0,00 [0,00; NE], 0,018</b>	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	<b>HR: 0,00 [0,00; NE], 0,039</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie CLL-321	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Pirtobrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Zeit bis zum ersten UE CTCAE Grad <math>\geq 3</math> nach SOC und PT<sup>e</sup></i>		
Untersuchungen (SOC)	<b>HR: 0,32 [0,10; 1,00], 0,040</b>	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	<b>HR: 0,19 [0,04; 0,96], 0,027</b>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	<b>HR: 0,08 [0,01; 0,68], 0,004</b>	
Diarrhö (PT)	<b>HR: 0,00 [0,00; NE], 0,002</b>	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	<b>HR: 0,09 [0,01; 1,12], 0,035</b>	
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	<b>HR: 0,00 [0,00; NE], 0,031</b>	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	<b>HR: 0,00 [0,00; NE], 0,031</b>	
Gefäßerkrankungen (SOC)	<b>HR: 0,00 [0,00; NE], 0,043</b>	
<p>Datenschnitt: 29. August 2024 ITT-Analyse Set, Safety-Analyse Set</p> <p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IL: Item-Liste; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RR: Relatives Risiko; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.</p> <p>b: Aufgrund der klinischen Relevanz wird das progressionsfreie Überleben und Tumoransprechen ergänzend dargestellt; die Ableitung eines Zusatznutzens wird für die ergänzend dargestellten Endpunkte nicht vorgenommen.</p> <p>c: Die patientenberichteten Fragebögen PGIS und PGIC erfassen die Symptomschwere (PGIS) sowie die Veränderung der Symptomatik im Zeitverlauf (PGIC).</p> <p>d: Nicht auswertbar, da in mindestens einem der Behandlungsarme keine Ereignisse auftraten.</p> <p>e: Dargestellt werden PT, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsarmunterschied beobachtet wurde sowie SOC, für die entweder statistisch signifikante Behandlungsarmunterschiede auftraten oder die PT mit statistisch signifikantem Behandlungsarmunterschieden beinhalten.</p> <p>Die Analysen wurden stratifiziert nach der Variable Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) durchgeführt.</p>		

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit r/r CLL und vorheriger BTKi-Therapie	ja <sup>c</sup>

BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; r/r: Rezidiert oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.  
c: Da für Population A keine Studie vorliegt, deren Vergleichsarm der durch den G-BA festgelegten ZVT entspricht, kann für diese Population formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Mit Blick auf die Ergebnisse der Studie CLL-321 stellt Pirtobrutinib jedoch auch für Patienten der Population A eine relevante Therapieoption dar, insbesondere im Hinblick auf das Sicherheitsprofil.

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Im folgenden Abschnitt werden die in Tabelle 1-7 zusammengefassten Ergebnisse der Studie CLL-321 für Population B näher diskutiert und abschließend ein Fazit zum Zusatznutzen von Pirtobrutinib gezogen.

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung von onkologischen Erkrankungen wie der CLL.

Zum Datenschnitt vom 29.08.2024 betrug das **mediane Gesamtüberleben** im Pirtobrutinib-Arm 26,3 Monate und war unter einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes nicht erreicht. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 1,39 [0,77; 2,52]; p=0,279). Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes somit nicht belegt.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (ergänzend)*

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.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 29.08.2024 war das **mediane progressionsfreie Überleben** im Pirtobrutinib-Arm mit 11,4 Monaten um ca. 3,2 Monate länger als unter der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (8,2 Monate). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,75];  $p < 0,001$ ). Das Risiko für einen Progress oder Tod reduziert sich demnach unter Pirtobrutinib um 52%.

### *Tumoransprechen (ergänzend)*

Das Tumoransprechen ist ein wichtiger Indikator für die Antitumoraktivität eines Wirkstoffs und damit für den Therapieerfolg. Das Erreichen des Tumoransprechens sowie die Verlängerung der Dauer des Ansprechens sind somit wesentliche therapeutische Ziele bei der Behandlung der CLL und klinisch relevant.

Die **Gesamtansprechrates** lag bei 46,7% (exklusive partieller Remission mit Lymphozytose) bzw. 51,7% (einschließlich partieller Remission mit Lymphozytose) im Pirtobrutinib-Arm und bei 30,6% bzw. 32,3% unter einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes. Bei der Gesamtansprechrates unter Einschluss von Patienten mit partieller Remission mit Lymphozytose zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,60 [1,04; 2,48];  $p = 0,031$ ), während der Unterschied der Gesamtansprechrates unter Ausschluss von Patienten mit partieller Remission mit Lymphozytose nicht statistisch signifikant war (RR [95%-KI]: 1,52 [0,96; 2,42];  $p = 0,071$ ).

Die **mediane Dauer des Ansprechens** betrug 11,1 Monate im Pirtobrutinib-Arm und 10,0 Monate unter einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes. Für die Dauer des Ansprechens zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,61 [0,29; 1,28];  $p = 0,189$ ).

### *Zeit bis zur Folgebehandlung*

Die Verlängerung der Zeit bis zur Folgebehandlung bedeutet eine Verlängerung der Zeit, in der der Patient auf die aktuelle Behandlung anspricht und frei von schweren, therapielimitierenden Toxizitäten ist. Insbesondere unter Berücksichtigung der chronischen, unheilbaren Verlaufsform der CLL und der begrenzten Therapieoptionen ist die Verlängerung der Zeit bis zur Folgebehandlung ein wichtiges und patientenrelevantes Therapieziel.

Für die **Zeit bis zur Folgebehandlung** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-KI]: 0,38 [0,24; 0,62];  $p < 0,001$ ). Mit 20,0 Monaten war die mediane Zeit bis zur Folgebehandlung im Pirtobrutinib-Arm 11,0 Monate länger als unter einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (9,0 Monaten), was eine gegenüber der ZVT

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens darstellt. Für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung lässt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

***Patientenberichtete Symptomatik***

Die patientenberichtete Symptomatik, bewertet anhand der Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Symptomskalen zu CLL/SLL Symptomen und Fatigue basierend auf EORTC Item-Listen, ist für den Patienten direkt spürbar und stellt eine Belastung auf körperlicher und psychischer Ebene dar. Darüber hinaus wirken sich krankheitsbedingte Symptome auch auf die Alltagsfunktion und die Lebensqualität der Patienten aus. Die Linderung von Symptomen stellt daher einen unmittelbaren Nutzen für Patienten dar.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) in der Skala Diarrhö** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-KI]: 0,28 [0,12; 0,69],  $p=0,003$ ), was eine Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der Diarrhö um 72% bedeutet. Zum Datenschnitt vom 29.08.2024 lag die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) in der Skala Diarrhö im Pirtobrutinib-Arm bei 22,1 Monaten, unter einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes lag sie bei 5,7 Monaten.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) in der Skala Dyspnoe** zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-KI]: 0,36 [0,13; 1,01],  $p=0,045$ ). Das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomatik Dyspnoe war demnach unter Pirtobrutinib um 64% verringert. Zum Datenschnitt vom 29.08.2024 war die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) in der Skala Dyspnoe im Pirtobrutinib-Arm nicht erreicht, ebenso wie unter einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes.

In der Zusammenschau führte Pirtobrutinib zu einer deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der schwerwiegenden Symptome Diarrhö und Dyspnoe im Vergleich zur ZVT. Dementsprechend ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

***Patientenberichteter Gesundheitszustand***

Der Gesundheitszustand, bewertet anhand der Patient Global Impression of Change (PGIC)- und Patient Global Impression of Severity (PGIS)-Fragebögen sowie der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS), wird von den Patienten selbst berichtet und ist für diese daher unmittelbar spürbar und somit relevant. Vor allem bei chronischen Erkrankungen wie der CLL spielt die Verbesserung des Gesundheitszustands für Betroffene eine zentrale Rolle und sollte dementsprechend in besonderem Maße berücksichtigt werden.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC** (Auftreten der Werte 4 ['ein bisschen schlechter'] oder 5 ['viel schlechter']) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-KI]: 0,26 [0,09; 0,75],  $p=0,009$ ). Mit 5,9 Monaten war

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC im Pirtobrutinib-Arm ca. 2,2 Monate länger als unter einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (2,7 Monate) mit einem um 74% reduzierten Risiko für eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Gesundheitszustand ausgewerteten Fragebögen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

In der Zusammenschau führt Pirtobrutinib zu einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund der deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des patientenberichteten Gesundheitszustands, bewertet anhand des PGIC. Dementsprechend lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Pirtobrutinib im Vergleich zur ZVT ableiten.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Patienten mit CLL nachweislich reduziert und nimmt mit Fortschreiten der Therapielinie weiter ab. Folglich ist der Erhalt bzw. die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für CLL-Patienten, die bereits (zum Teil mehrfach) vortherapiert sind, von unmittelbarer therapeutischer Relevanz.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ C30, sowie für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der Skala zu körperlicher Funktion des EORTC Item-Liste (IL)19** zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die erhobenen Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zu einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes somit nicht belegt.

### Sicherheit

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) kann weitreichende Folgen nach sich ziehen, darunter eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, sowie eine reduzierte Therapieadhärenz bis hin zum Behandlungsabbruch, was mit einem Wirksamkeitsverlust der Behandlung einhergeht. Die Häufigkeit und das Ausmaß von UE sind daher für Patienten unmittelbar relevant.

In der Studie CLL-321 traten **UE jeglichen Schweregrads** bei 91,4% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und bei 98,2% der Patienten unter einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes auf. Die **mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Schweregrads** war mit 0,6 Monaten im Pirtobrutinib-Arm länger als im Vergleichsarm mit 0,3 Monaten. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,84];  $p=0,005$ ) mit einer Reduktion des Risikos um 43% unter Pirtobrutinib.

**Schwere UE** (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) wurden bei 58,6% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und bei 76,8% der Patienten unter einer Therapie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nach Ermessen des Prüfarztes beobachtet. Die **mediane Zeit bis zum Auftreten schwerer UE** war mit 5,1 Monaten im Pirtobrutinib-Arm deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,3 Monaten. Im Vergleich zur Therapie nach Ermessen des Prüfarztes zeigte sich unter Pirtobrutinib für das Auftreten schwerer UE ein signifikant verringertes Risiko um 51% (HR [95%-KI]: 0,49 [0,31; 0,78], p=0,003).

**UE, die im Pirtobrutinib-Arm zum Behandlungsabbruch führten**, traten bei 17,2% der Patienten auf; im **Vergleichsarm traten UE, die zum Behandlungsabbruch von mindestens einem der beiden Medikamente führten**, bei 32,1% der Patienten auf, und bei 25,0% der Patienten führten **UE zum Abbruch beider Medikamente**.

Die **mediane Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE** war mit 29,4 Monaten im Pirtobrutinib-Arm deutlich länger als im Vergleichsarm mit 13,0 Monaten hinsichtlich des Abbruchs mindestens eines der beiden Medikamente (HR [95%-KI]: 0,31 [0,14; 0,71], p=0,004); die mediane Zeit für den Abbruch beider Medikamente wurde nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,40 [0,17; 0,96], p=0,034); die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren statistisch signifikant.

Für jegliche **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich folgender **unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)** zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Pirtobrutinib im Vergleich zur Therapie nach Ermessen des Prüfarztes: **Zeit bis zum ersten Auftreten einer**

- Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad),
- Neutropenie (jeglicher Schweregrad),
- Neutropenie (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ),
- Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) (jeglicher Schweregrad).

Für alle weiteren UESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Unter der Behandlung mit Pirtobrutinib traten demnach keine Nachteile gegenüber einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes im Hinblick auf Klasseneffekte auf, die typischerweise mit kovalenten BTKi in Verbindung gebracht werden, wie Blutungen, Anämie, Infektionen sowie Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

Bei Betrachtung **häufiger UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT)** zeigten sich in der Ereigniszeitanalyse statistisch signifikante Vorteile für Pirtobrutinib

**nach SOC /PT jeglicher Schweregrad für**

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- PT COVID-19
- PT Bronchitis
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
  - PT Fieber
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - PT Abdominalschmerz
- PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- SOC Untersuchungen
  - PT Neutrophilenzahl erniedrigt
  - PT Gewicht erniedrigt
  - PT Thrombozytenzahl vermindert
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- SOC Psychiatrische Erkrankungen)

**nach schwerwiegenden SOC /PT**

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - PT Diarrhö
- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege)

**nach schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC /PT**

- SOC Untersuchungen
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - PT Diarrhö

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- SOC Leber- und Gallenerkrankungen
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- SOC Gefäßerkrankungen.

Statistisch signifikante Nachteile gegenüber einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes traten nicht auf.

In der Zusammenschau zeigte Pirtobrutinib ein günstiges Sicherheitsprofil, das einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von UE jeglichen Schweregrads, schwerer UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie UE, die zum Behandlungsabbruch führten, signifikant überlegen war. Daraus ergibt sich für Pirtobrutinib ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

**Gesamtfazit zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

Die CLL ist eine unheilbare, maligne Erkrankung mit heterogener Ausprägung, und ist charakterisiert durch eine langsame aber stetige Progression. Während des Erkrankungsverlaufs können verschiedene Komplikationen auftreten, wie z. B. schwerwiegende Infektionen und Autoimmunerkrankungen (autoimmunhämolytische Anämie und Immunthrombozytopenie). Aufgrund des langsamen Fortschreitens der Erkrankung müssen Therapien oftmals langfristig verabreicht werden. Daher ist die Therapieadhärenz der Patienten maßgeblich für einen nachhaltigen Therapieerfolg. Neben der Wirksamkeit ist aus diesem Grund die Verträglichkeit ausschlaggebend für die Auswahl der Therapie. Unter Behandlung mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen können teils erhebliche Toxizitäten auftreten. Es sind außerdem verkürzte rezidivfreie Zeiten beobachtbar, beispielsweise aufgrund der limitierten Wirksamkeit der Medikamente, möglicher behandlungsbedürftiger Komorbiditäten oder der Entwicklung von Resistenzen durch die Behandlung mit kovalenten BTKi in der Erstlinientherapie.

Die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studie CLL-321 zeigen statistisch signifikante Vorteile für Pirtobrutinib gegenüber der ZVT in mehreren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und Sicherheit. Im Vergleich zur ZVT führte Pirtobrutinib zu einer deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur Folgebehandlung und bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der belastenden Symptome Diarrhö und Dyspnoe. Zudem verzögerte sich unter Pirtobrutinib die erstmalige Verschlechterung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Darüber hinaus reduzierte Pirtobrutinib statistisch signifikant das Risiko für das Auftreten von UE jeglichen Schweregrads, schwerer UE sowie UE, die zum Behandlungsabbruch führen.

Aus der vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber der ZVT ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** aufgrund der nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation von Pirtobrutinib umfasst erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Die CLL ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die durch eine zunehmende Akkumulation entarteter B-Zellen im Blut, Knochenmark und in sekundären lymphatischen Organen wie Lymphknoten und Milz charakterisiert ist. Mit Fortschreiten der Erkrankung zeigen Patienten zunehmend unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, eine erhöhte Infektneigung sowie eine B-Symptomatik, gekennzeichnet durch Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber.

Mit einem medianen Erkrankungsalter von 73 Jahren wird die CLL meist in fortgeschrittenem Alter diagnostiziert, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

Trotz Einführung zielgerichteter Arzneimittel aus den Gruppen der BTK-, Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- und BCL-2-Inhibitoren besteht weiterhin ein hoher ungedeckter Bedarf, insbesondere für Patienten nach vorheriger BTKi-Therapie, da beispielsweise Resistenzen und Wirkverluste gegenüber diesen Vortherapien auftreten können.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Obwohl sich die Prognose der CLL mit der Einführung neuer, zielgerichteter Therapieoptionen in den letzten Jahren verbessert hat, bleibt die CLL eine unheilbare Erkrankung, die mit zum

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teil schwerwiegenden Symptomen und signifikanten Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht.

Gemäß Leitlinienempfehlung besteht die bevorzugte Behandlung der r/r CLL nach BTKi-Vorthherapie in einer Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab oder einer Venetoclax-Monotherapie. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Patienten für eine solche Therapie geeignet sind. Für Patienten, die bereits mit einem BTKi und einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, lässt sich anhand aktueller Leitlinien keine Standardtherapie ableiten. Vor diesem Hintergrund besteht für Patienten mit r/r CLL nach Vorthherapie mit einem BTKi nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen.

Mit Pirtobrutinib steht nun der erste und einzige nicht-kovalente BTKi zur Verfügung, der auch bei Patienten, die zuvor mit einem kovalenten BTKi behandelt worden waren, eine klinisch bedeutsame, andauernde Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zeigt. Die bewertungsrelevante Studie CLL-321 ist die bisher erste randomisierte Phase-3-Studie, in der ausschließlich Patienten mit mindestens einer vorherigen BTKi-Behandlung eingeschlossen wurden.

Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib) und nicht-kovalenten BTKi (Pirtobrutinib) ermöglicht wird. Die Einführung des nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib legt den Grundstein für einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der CLL, da der für die CLL-Pathogenese hochrelevante B-Zell-Rezeptor-Signalweg nun weiterhin zugänglich bleibt, die BTK-Hemmung weiterhin möglich ist und die Wirkstoffklasse nicht gewechselt werden muss.

Die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib, zusammen mit der einfachen Anwendung (einmal tägliche, orale Einnahme), bieten Patienten mit r/r CLL, die bereits eine Vorthherapie mit einem BTKi erhalten haben und denen eine begrenzte Therapieauswahl zur Verfügung steht, eine spezifische und effektive Therapieoption, die den therapeutischen Bedarf in diesem Anwendungsgebiet abdeckt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit r/r CLL und vorheriger BTKi-Therapie	<b>Population A:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor 10.259 GKV-Patienten
		<b>Population B:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor 1.330 GKV-Patienten
BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK(i): Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidiert oder refraktär a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit r/r CLL und vorheriger BTKi-Therapie	Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.	<b>Population A:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor <b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>b</sup></b>	10.259
			<b>Population B:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>	1.330
BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK(i): Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidiviert oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Da für Population A keine Studie vorliegt, deren Vergleichsarm der durch den G-BA festgelegten ZVT entspricht, kann formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Mit Blick auf die Ergebnisse der Studie CLL 321 stellt Pirtobrutinib jedoch auch für Patienten der Population A eine relevante Therapieoption dar, insbesondere im Hinblick auf das Sicherheitsprofil.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit r/r CLL und vorheriger BTKi-Therapie	143.849,63 €
BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; r/r: Rezidiert oder refraktär a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit r/r CLL und vorheriger BTKi-Therapie	Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR)	<b>Population A:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens	104.060,88 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
			einem BTK-Inhibitor	
		Idelalisib in Kombination mit Rituximab (IdeR)	<b>Population B:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	90.901,61 €
		Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)		38.204,93 €
		Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR)		31.991,00 €
		Best Supportive Care: Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation		85.493,07 €-119.506,89 €
		Acalabrutinib		75.192,58 €
		Ibrutinib		75.241,16 €
		Zanubrutinib		67.320,26 €
<p>BCL: B-Cell Lymphoma 2; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BTK(i): Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); ClbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; r/r: Rezidiert oder refraktär; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

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

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

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

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen sollte eine prophylaktische antimikrobielle Therapie in Erwägung gezogen werden. Abhängig vom Grad der Infektion und

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

davon, ob sie zusammen mit einer Neutropenie auftritt, kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein.

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

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

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

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

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

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