

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 4 A**

*Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), 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>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>18</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	93
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	96
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	101

4.3.1.3.1.3	Tumoransprechen – RCT.....	105
4.3.1.3.1.4	Zeit bis zur Folgebehandlung – RCT .....	110
4.3.1.3.1.5	Symptomatik – RCT .....	114
4.3.1.3.1.6	Gesundheitszustand – RCT .....	125
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	133
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	139
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	164
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen.....	176
4.3.1.3.2.2	Zeit bis zur Folgebehandlung – Subgruppenanalysen.....	177
4.3.1.3.2.3	Symptomatik – Subgruppenanalysen .....	178
4.3.1.3.2.4	Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen.....	181
4.3.1.3.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen .....	182
4.3.1.3.2.6	Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen .....	184
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	200
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	200
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	200
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	200
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	201
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	201
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	201
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	204
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	204
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	204
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	204
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	205
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	206
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	206
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	207
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	208
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	208
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	209
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	209
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	209
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	210
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	210
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	210
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	210
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	211
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	224
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	225
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	225

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	225
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	226
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	226
4.6	Referenzliste.....	227
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>232</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>235</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>237</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>238</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>254</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>276</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Pirtobrutinib ....	20
Tabelle 4-2: 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) .....	22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Pirtobrutinib ....	31
Tabelle 4-4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pirtobrutinib in der Studie CLL-321 .....	42
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	78
Tabelle 4-13: Übersicht der Postprogressionstherapien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	83
Tabelle 4-14: Behandlungsdauer nach Behandlungsregimen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	86
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-17: Beobachtungsdauern nach Endpunkten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	92
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	97

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	98
Tabelle 4-21: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben .....	101
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-23: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	103
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	105
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	107
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	108
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgebehandlung.....	110
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgebehandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	112
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Symptomatik .....	114
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	116
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (CLL/SLL Symptome basierend auf EORTC Item Listen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	117
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (Fatigue basierend auf EORTC Item Listen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	118
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	120
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Symptomskalen basierend auf EORTC Item Listen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	124
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Gesundheitszustand.....	125
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (PGIS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	127
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (PGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	128
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	129
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	130
Tabelle 4-44: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	133
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (Körperliche Funktion basierend auf EORTC Item Liste 19) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	135
Tabelle 4-47: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	136
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Körperliche Funktion basierend auf EORTC Item Liste 19, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	138
Tabelle 4-49: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	139
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	141

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	148
Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Blaue Flecken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	149
Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Petechien und Purpura aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	150
Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	151
Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	152
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	153
Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	154
Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	156
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	157
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	158
Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	159
Tabelle 4-63: Ergebnisse häufiger unerwünschter Ereignisse mit statistisch signifikantem Unterschied aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	161
Tabelle 4-64 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	166

Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	171
Tabelle 4-66: Subgruppen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	176
Tabelle 4-67: Subgruppen für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	177
Tabelle 4-68: Subgruppen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	178
Tabelle 4-69: Subgruppen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	179
Tabelle 4-70: Subgruppen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	180
Tabelle 4-71: Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	181
Tabelle 4-72: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	182
Tabelle 4-73: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	183
Tabelle 4-74: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	185
Tabelle 4-75: Subgruppen für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	186
Tabelle 4-76: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach	

einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B) .....	187
Tabelle 4-77: Subgruppen für Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	188
Tabelle 4-78: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	189
Tabelle 4-79: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	190
Tabelle 4-80: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	191
Tabelle 4-81: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	192
Tabelle 4-82: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	193
Tabelle 4-83: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	195
Tabelle 4-84: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B) .....	196
Tabelle 4-85: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad $\geq$ 3: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B) .....	197
Tabelle 4-86: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B) .....	198
Tabelle 4-87: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321,	

Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	199
Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	200
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	201
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	202
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	202
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	203
Tabelle 4-93: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	203
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	205
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	206
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	206
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	207
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	209
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-100: 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).....	212
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	225
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL-321 .....	255
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL-321 .....	277

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	100
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Plot für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	104
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Plot für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	109
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	113
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	122
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	123
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Plot für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	132
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	143
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	144
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	145
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	146
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B).....	147
Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie CLL-321.....	275

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
anti-HBc	Hepatitis-B-Core-Antikörper
ARR	Absolute Risikoreduktion
Auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCL-2(i)	B-Cell Lymphoma 2(-Inhibitor)
BendaR	Bendamustin + Rituximab
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BR	Bendamustin + Rituximab
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best-Supportive-Care)
BTK(i)	Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C1D1	Zyklus 1 Tag 1 (Cycle 1 Day 1)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRi	CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CR with Incomplete Hematologic Recovery)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
Del	Deletion

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EOT	Ende der Behandlung (End of Treatment)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICR	Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Intraclass Correlation Coefficient)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IdelaR	Idelalisib + Rituximab
IGHV	Variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region)
IL	Item-Liste (der EORTC)
IPI	International Prognostic Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interaktives Sprach-Response-System (Interactive Voice Response System)
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWRS	Interaktives Web-Response-System (Interactive Web Response System)
kg	Kilogramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LS	Kleinste Quadrate (Least Squares)
LS-MW	Least Squares-Mittelwert
Max	Maximum
MCL	Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
nPR	Noduläres partielles Ansprechen (Nodular Partial Response)
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	Peroral
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PR-L	Partielles Ansprechen mit Lymphozytose (Partial Response with Lymphocytosis)
PRO	Patient-Reported Outcome
PS	Performance Status

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QTc	QT-Intervall korrigiert
QTcF	QT-Intervall korrigiert für Herzrate nach Fridericia-Formel
r/r	Rezidiert oder refraktär
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAG	Gruppe der wissenschaftlichen Berater (Scientific Advisory Group)
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SFU	Sicherheits-Follow-up (Safety Follow-up)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Tumor-Suppressor Protein
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur Folgebehandlung (Time to Next Treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige 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**

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden. Darüber hinaus ist Pirtobrutinib zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor (BTKi) behandelt wurden.

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

Dieses Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in zwei Teilpopulationen aufgeteilt. Für diese Teilpopulationen legte der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest:

- A) Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

ZVT: Venetoclax in Kombination mit Rituximab

- B) Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem B-Cell Lymphoma 2 (BCL-2)-Inhibitor

ZVT: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und bestmöglicher unterstützender Behandlung (Best-Supportive-Care, BSC), unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT, nimmt aber ergänzend eine Konkretisierung für BSC für die Population B basierend auf dem aktuellen Stand der Therapielandschaft der CLL vor: die bestmögliche unterstützende Behandlung umfasst auch explizit die allogene Stammzelltransplantation und die kovalenten BTKi (Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib). Die Begründung dazu findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1.1.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Vergleich zur ZVT im o.g. Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien 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 CLL basiert auf der randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie CLL-321.

### Datenquellen

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach weiteren Untersuchungen wurden in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Library

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce). Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Weder für die bibliografische Literaturrecherche noch für die Suche in Studienregistern wurden sprachliche oder zeitliche Einschränkungen vorgenommen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Nachfolgend werden in Tabelle 4-1 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung von RCT mit Pirtobrutinib aufgeführt.

Tabelle 4-1: 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 rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	Abweichende Patientenpopulation	A1 Andere Population
<b>Intervention</b>	Pirtobrutinib gemäß Zulassung	Abweichende Intervention	A2 Andere Intervention
<b>Vergleichs-therapie</b>	Population A: Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetoclax in Kombination mit Rituximab</li> </ul> Population B: Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem	Abweichende Vergleichstherapie	A3 Andere Vergleichstherapie

	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor Eine 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>a</sup></li> </ul> unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie		
<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität,</li> <li>• Morbidität,</li> <li>• gesundheitsbezogener Lebensqualität oder</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 Andere Endpunkte
<b>Studientyp</b>	RCT	Keine RCT	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
BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) a: Best-Supportive-Care umfasst auch die allogene Stammzelltransplantation, sowie die Behandlung mit den kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib.			

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

Das Verzerrungspotenzial der Zulassungsstudie CLL-321 wird als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Zeit bis zur Folgebehandlung, Symptomatik und Gesundheitszustand mittels der Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core 30 [QLQ-C30], der EORTC Item Library-Symptomskalen, der European Quality of Life 5 Dimensions [EQ-5D] visuellen Analogskala (VAS), des Patient Global Impression of Change [PGIC] sowie Patient Global Impression of Severity [PGIS]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels der EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen, der Skala globaler Gesundheitsstatus sowie der Einzelskala EORTC Item-Liste (IL)19), und Sicherheit abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Zudem weisen die Endpunkte zur Mortalität und Sicherheit jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Supportiv werden außerdem die klinisch relevanten Endpunkte Progressionsfreies Überleben sowie Tumoransprechen dargestellt, welche ebenfalls als valide und von niedrigem Verzerrungspotential eingestuft wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.2 sowie Abschnitte 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3).

Die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zur ZVT für erwachsene Patienten mit r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, besitzen somit im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für die Endpunkte zur Mortalität und Sicherheit die Ableitung von Hinweisen und für Endpunkte zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ableitung von Anhaltspunkten zu.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Tabelle 4-2: 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) Gesamtansprechrte	RR: 1,52 [0,96; 2,42], 0,071	_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
Gesamtansprechrate (einschließlich partieller Remission mit Lymphozytose)  Dauer des Therapieansprechens	<b>RR: 1,60 [1,04; 2,48], 0,031</b>  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
<i>Patientenberichtete Symptomatik</i>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
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	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 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 [≥ 15 Punkte])	HR: 1,08 [0,44; 2,61], 0,870	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 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	

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
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	
<b>Sicherheit</b>		
<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	
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>	

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
CTCAE-Grad $\geq 3$ Schwerwiegend	HR: 0,49 [0,16; 1,55], 0,216 HR: 0,33 [0,03; 3,80], 0,354	
Neutropenie (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad $\geq 3$ Schwerwiegend	<b>HR: 0,47 [0,24; 0,92], 0,024</b> <b>HR: 0,45 [0,22; 0,91], 0,024</b> HR: 0,16 [0,02; 1,49], 0,069	
Infektionen (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad $\geq 3$ Schwerwiegend	HR: 0,87 [0,52; 1,44], 0,581 HR: 1,17 [0,56; 2,43], 0,683 HR: 1,13 [0,54; 2,38], 0,739	
Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad $\geq 3$ Schwerwiegend	HR: 1,07 [0,63; 1,83], 0,802 HR: 1,20 [0,54; 2,67], 0,653 HR: 1,22 [0,52; 2,84], 0,651	
COVID-19 (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad $\geq 3$ Schwerwiegend	<b>HR: 0,39 [0,16; 0,96], 0,034</b> HR: 1,65 [0,31; 8,75], 0,555 HR: 1,04 [0,24; 4,48], 0,959	
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad $\geq 3$ Schwerwiegend	HR: 1,74 [0,17; 17,51], 0,633 NE <sup>d</sup> 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	

<b>Endpunkt in der Studie CLL-321</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Pirtobrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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>c</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>	
<i>Zeit bis zum ersten UE CTCAE Grad <math>\geq 3</math> nach SOC und PT<sup>c</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>	
Gefäßkrankungen (SOC)	<b>HR: 0,00 [0,00; NE], 0,043</b>	
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT-Analyse Set, Safety-Analyse Set CLL: Chronische lymphatische Leukämie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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:		

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
<p>Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; 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>		

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Obwohl sich die Prognose der CLL mit der Einführung neuer, zielgerichteter Therapieoptionen in den letzten Jahren verbessert hat, bleibt die CLL eine unheilbare Erkrankung, die mit zum Teil schwerwiegenden Symptomen und signifikanten Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Studien zufolge nehmen die Symptomatik und die Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Patienten mit dem Fortschreiten der Therapielinie weiter zu.

Gemäß Leitlinienempfehlung besteht die bevorzugte Behandlung der r/r CLL nach BTKi-Vortherapie 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. So sollte eine Venetoclax-basierte Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund des erhöhten Risikos eines Tumorlysesyndroms (TLS) nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen. Für Patienten, die bereits mit einem BTKi und einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, lässt sich anhand aktueller Leitlinien keine Standardtherapie ableiten. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung erfolgt daher abhängig von der Erfahrung der Behandler und unter Abwägung aller verfügbaren Therapieoptionen, darunter eine Re-Therapie mit kovalenten BTKi. Vor diesem Hintergrund besteht für Patienten mit r/r CLL nach Vortherapie 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. Neben

signifikanten Vorteilen im Hinblick auf die patientenberichtete Symptomatik und den patientenberichteten Gesundheitszustand zeichnet sich Pirtobrutinib vor allem durch ein gutes Sicherheitsprofil aus, das dem der Vergleichstherapie deutlich überlegen ist. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie der CLL kommt der Verbesserung der Symptomatik und der Reduktion unerwünschter Ereignisse (UE) ein besonders hoher Stellenwert zu.

Ein weiterer, entscheidender Mehrwert von Pirtobrutinib besteht in der Hemmung der BTK-Mutante BTK C481. Mutationen in der BTK, insbesondere am C481-Amminosäurerest, sind maßgeblich an der Entwicklung von Resistenzen gegenüber kovalenten BTKi und damit für deren Wirksamkeitsverlust verantwortlich. Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung nach Fortschreiten unter oder nach einer BTKi-basierten Therapie nun weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib) und nicht-kovalenten BTKi (Pirtobrutinib) ermöglicht wird. Auf diese Weise bleibt der für die CLL-Pathogenese hochrelevante BCR-Signalweg weiterhin therapeutisch zugänglich. 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 steht nun erstmals ein Wirkstoff zur Verfügung, der speziell für BTKi-vorbehandelte Patienten zugelassen ist.

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

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz aus der Zulassungsstudie CLL-321 (siehe Tabelle 4-2) und mit Blick auf die aktuelle Versorgungssituation liegt für Pirtobrutinib daher ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** 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.*

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden (1). Darüber hinaus ist Pirtobrutinib zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r MCL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden.

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

Dieses Anwendungsgebiet wurde vom G-BA in zwei Teilpopulationen aufgeteilt. Für diese Teilpopulationen legte der G-BA die folgende ZVT fest:

- A) Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

ZVT: Venetoclax in Kombination mit Rituximab

- B) Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor

ZVT: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie (2).

Lilly folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT, nimmt aber ergänzend eine Konkretisierung für BSC für die Population B basierend auf dem aktuellen Stand der Therapielandschaft der CLL vor: die bestmögliche unterstützende Behandlung umfasst auch explizit die allogene Stammzelltransplantation und die kovalenten BTKi

(Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib). Die Begründung dazu findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1.1.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Vergleich zur ZVT im o. g. Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien 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 CLL basiert auf der randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie CLL-321.

#### 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 RCT mit Pirtobrutinib aufgeführt.

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 rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	Abweichende Patientenpopulation	A1 Andere Population
<b>Intervention</b>	Pirtobrutinib gemäß Zulassung	Abweichende Intervention	A2 Andere Intervention
<b>Vergleichstherapie</b>	<p>Population A: Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetoclax in Kombination mit Rituximab</li> </ul> <p>Population B: Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <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>a</sup></li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie</p>	Abweichende Vergleichstherapie	A3 Andere Vergleichstherapie
<b>Endpunkte</b>	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität,</li> <li>• Morbidität,</li> <li>• gesundheitsbezogener Lebensqualität oder</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> <p>berichtet</p>	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 Andere Endpunkte
<b>Studientyp</b>	RCT	Keine RCT	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	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen	A7 Anderer Publikationstyp

	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	(z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)	
BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) a: Best-Supportive-Care umfasst auch die allogene Stammzelltransplantation, sowie die Behandlung mit den kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib.			

### ***Patientenpopulation***

Für die frühe Nutzenbewertung wurden gemäß des Zulassungstextes von Pirtobrutinib nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten mit r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, beinhaltet (1).

### ***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 (1).

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Für die frühe Nutzenbewertung werden nur solche Studien berücksichtigt, deren Vergleichsarm der durch den G-BA festgelegten ZVT entspricht (2):

- Population A: Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

ZVT: Venetoclax in Kombination mit Rituximab

- Population B: Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor

ZVT: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und BSC, unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Wie zuvor beschrieben, folgt Lilly der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT, nimmt aber ergänzend eine Konkretisierung für BSC für die Population B basierend auf dem aktuellen Stand der Therapielandschaft der CLL vor: die bestmögliche unterstützende Behandlung umfasst auch explizit die allogene Stammzelltransplantation und die kovalenten

BTKi (Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib). Die Begründung dazu findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1.1.

### ***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 Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung der Zahl der UE (3).

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 zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten. Patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

### ***Studiendesign***

Die vorliegende systematische Recherche beschränkte sich ausschließlich auf RCT. Die RCT ist das Studiendesign mit der höchsten Ergebnissicherheit und soll gemäß VerfO des G-BA bevorzugt für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden (3, 4).

### ***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 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](http://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/arsneimittel-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, ICTRP und EU-CTR.

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

### **Suche in Studienergebnisdatenbanken**

Auf den Suchportalen Clinical Data der EMA und AMIce des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde eine Suche zu 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.

#### **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

---

<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

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.

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.*

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bilden die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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 4.3.1.1.5 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierte Studie für die Beantwortung der Fragestellung werden Detailinformationen zu Design und Methodik aus den jeweiligen statistischen Analyseplänen (SAP), klinischen Studienprotokollen (Clinical Study Protocol, CSP) und klinischen Studienberichten (Clinical Study Report, CSR) extrahiert und beschrieben.

Zusammenfassende Informationen zu den eingeschlossenen Studien (CONSORT Items 2b bis 14) finden sich in Anhang 4-E.

---

<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.

Der Patientenfluss in den jeweiligen Studien wird gemäß CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E dargestellt.

#### 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 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.*

#### **Patientencharakteristika**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib wurde in der Phase-3-Studie CLL-321 bei Patienten mit r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, untersucht. Folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika wurden in der Studie CLL-321 erhoben, die Darstellung erfolgt anhand der ITT-Population:

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

- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Alter
- Größe
- Gewicht
- Körperoberfläche

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

- Histologie

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS)
- Zeit von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn in Monaten
- Rai-Stadium
- Bulky-Disease
- Beta2-Microglobulin
- Hochrisiko-Population (Tumor-Suppressor Protein 53[TP53]-Mutation, Chromosomenanomalie del(17p), oder unmutierter variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV)-Status
- Chromosomenanomalie del(17p)
- Chromosomenanomalie del(11q)
- IGHV-Status
- TP53-Mutation
- Chromosomenanomalie del(17p) und/oder TP53-Mutation
- Chromosomenanomalie del(17p) und TP53-Mutation
- Komplexer Karyotyp
- Neutropenie
- Anämie
- Thrombozytopenie
- Art der vorherigen Therapien
- Anzahl der vorherigen systemischen Therapien
- Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi
- Vorherige Strahlentherapie

### Patientenrelevante Endpunkte

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

Tabelle 4-4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pirtobrutinib in der Studie CLL-321

Endpunktkategorie	Endpunkt
<b>Mortalität</b>	Gesamtüberleben (OS)
<b>Morbidität</b>	Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>a</sup>
	Gesamtansprechrage (ORR) <sup>a</sup>
	Dauer des Therapieansprechens (DOR) <sup>a</sup>
	Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT)
	Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der EORTC-Symptomskalen CLL/SLL-Symptome und Fatigue
	Gesundheitszustand anhand des PGIC, PGIS und der EQ-5D VAS

Endpunktkategorie	Endpunkt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Funktionsskalen und der Skalen für den Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30
<b>Sicherheit</b>	Gesamtrate der UE, zusätzlich differenziert nach SOC/PT
	Gesamtrate der SUE, zusätzlich differenziert nach SOC/PT
	Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), zusätzlich differenziert nach SOC/PT
	UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zusätzlich differenziert nach SOC/PT
	UESI: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutung</li> <li>• Blaue Flecken</li> <li>• Petechien und Purpura</li> <li>• Hämorrhagie</li> <li>• Anämie</li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Neutropenie</li> <li>• Infektionen (inklusive COVID-19)</li> <li>• Infektionen (exklusive COVID-19)</li> <li>• COVID-19</li> <li>• Vorhofflimmern oder Vorhofflattern</li> </ul>
<p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); 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; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur Folgebehandlung (Time to Next Treatment); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>a: Aufgrund der klinischen Relevanz supportiv dargestellt.</p>	

## Mortalität

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

#### *Operationalisierung*

Das Gesamtüberleben wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder des Studienabbruchs am Leben sind, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts bzw. des Studienabbruchs zensiert, je nachdem was früher auftritt. Bei Patienten ohne bekanntem Überlebensstatus zum Datenschnitt wird der letzte Tag genommen, an dem der Patient wissentlich am Leben war.

Die mediane Zeit mit 95%-Konfidenzintervall (KI) für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels stratifizierter Log-Rank-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum: Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein; nach Interaktivem Web-Response-System [Interactive Web Response System, IWRS]-Daten) und mit Behandlung als Kovariable. Das korrespondierende Hazard Ratio (HR) zwischen den Behandlungsarmen wird mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

### *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 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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“ (3).

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung von onkologischen Erkrankungen wie der CLL (5). Das durch den Endpunkt dokumentierte Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation des Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen der G-BA-Beratung ebenfalls als patientenrelevant eingestuft (6).

## **Morbidität**

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

#### *Operationalisierung*

Das progressionsfreie Überleben, festgestellt durch ein unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC), wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression nach den Kriterien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) 2018 oder Tod jeglicher Ursache in der Abwesenheit einer dokumentierten progredienten Erkrankung (Progressive Disease, PD). Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts, des Studienabbruchs oder einer nachfolgenden Krebstherapie bekanntermaßen am Leben und ohne PD sind, werden zur Zeit der letzten angemessenen Krankheitsbeurteilung vor dem jeweiligen Zensierungsgrund zensiert. Sofern zwei oder mehr aufeinanderfolgende, für die Erhebung des progressionsfreien Überlebens geplante Visiten ausgelassen werden, wird das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Visite vor der Unterbrechung zensiert. Sofern keine adäquate

Erhebung nach Baseline oder keine radiologische Erhebung zu Baseline vorliegen, wird zum Tag der Randomisierung zensiert.

Die mediane Zeit mit 95%-KI für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels stratifizierten Log-Rank-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum: Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein; nach IWRS-Daten) und mit Behandlung als Kovariable. Das korrespondierende HR zwischen den Behandlungsarmen wird mittels stratifizierten Cox-Regressionsmodell geschätzt.

### *Validität*

Die Beurteilung des Krankheitsprogresses erfolgt anhand standardisierter und international anerkannter Kriterien des iwCLL 2018 (7). Die Objektivität der Beurteilung wird 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 Committee for Medicinal Products for Human Use (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 UE verbunden sein kann. Daher ist aus Sicht der SAG die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben ein *per se* klinischer relevanter Endpunkt (8). Ähnlich bewertet auch die Food and Drug Administration (FDA) den Stellenwert des progressionsfreien Überlebens (9). Zusätzlich ist zu beachten, dass mit jedem Krankheitsprogress und der damit einhergehenden Notwendigkeit einer Folgetherapie die noch verbleibenden Behandlungsoptionen eingeschränkt werden.

Die CLL ist eine chronisch verlaufende, indolente Erkrankung. Die Beurteilung des Endpunkts Gesamtüberleben erfordert dementsprechend lange Nachbeobachtungszeiten. In der vorliegenden Indikation ermöglicht der Endpunkt progressionsfreies Überleben, die Wirksamkeit einer neuen Therapie bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Studienverlauf zu beurteilen. Wie die Ergebnisse einer systematischen Übersichtsarbeit zeigen, besteht eine starke Korrelation zwischen den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten mit vorbehandelter CLL (Spearman Korrelationskoeffizient: 0,813;  $p \leq 0.001$ ). Folglich kann der Endpunkt progressionsfreies Überleben als Surrogat für das Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation betrachtet werden (10).

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. Folglich wird der Endpunkt progressionsfreies Überleben aufgrund seiner klinischen Relevanz supportiv dargestellt.

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

#### *Operationalisierung*

Die Gesamtansprechrates wird definiert als die Anzahl an Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (nach IRC) ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR), vollständiges Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Response with Incomplete Hematologic Recovery, CRi), noduläres partielles Ansprechen (Nodular Partial Response, nPR) oder partielles Ansprechen (Partial Response, PR) vor oder zu Beginn einer anschließenden Krebstherapie erreicht haben, geteilt durch die Anzahl aller auf die beiden Behandlungsarme randomisierten Patienten. Zusätzlich erfolgt eine Auswertung der Gesamtansprechrates unter Einschluss der Patienten mit einem partiellen Ansprechen mit Lymphozytose (Partial Response with Lymphocytosis, PR-L), da BTKi bekanntermaßen zu einem initialen Anstieg der Lymphozytenzahl führen können. Eine anfängliche Lymphozytose in Verbindung mit anderen Kriterien einer PR kann somit als Therapieansprechen gewertet werden. Patienten ohne post-Baseline Beurteilung des Krankheitsstatus gelten als Nonresponder und gehen bei der Berechnung der Gesamtansprechrates in den Nenner ein. Die Gesamtansprechrates wird, einschließlich 95%-KI, für beide Behandlungsarme in einer Übersicht dargestellt. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wird mit einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein; nach IWRS-Daten), ermittelt und mit den binären Effektschätzern Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und der Risikodifferenz (RD) mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten angegeben.

#### *Validität*

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt anhand standardisierter und international anerkannter Kriterien des iwCLL (7). Die Objektivität der Beurteilung wird außerdem durch den Einsatz eines IRC sichergestellt. Somit ist die Validität der Erhebung des Endpunkts Gesamtansprechrates als valide anzusehen.

#### *Patientenrelevanz*

Das Tumorsprechen ist ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Auch die CHMP-Leitlinie sieht im Tumorsprechen 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 Tumorsprechen lässt sich somit direkt auf die Wirkung des Prüfpräparats zurückführen.

In der klinischen Praxis ist das Fehlen bzw. der Verlust des Tumorsprechens ein wesentlicher Indikator für das Vorliegen einer refraktären Erkrankung oder eines Rezidivs und beeinflusst somit maßgeblich die weitere Therapieentscheidung des Arztes (11). Aus diesem Grund ist das Tumorsprechen von unmittelbarer klinischer Relevanz und wird daher supportiv dargestellt.

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

Die Dauer des Therapieansprechens wird definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zum ersten Datum der Dokumentation einer PD per iwCLL 2018-Kriterien oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache in Abwesenheit einer dokumentierten PD. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts, des Studienabbruchs oder einer nachfolgenden Antitumorthherapie bekanntermaßen am Leben und ohne PD sind, werden zur Zeit der letzten angemessenen Krankheitsbeurteilung vor dem jeweiligen Zensierungsgrund zensiert. Sofern zwei oder mehr aufeinanderfolgende, für die Krankheitserhebung geplante Visiten ausgelassen werden, wird die Dauer des Therapieansprechens zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Visite vor der Unterbrechung zensiert.

Die Dauer des Therapieansprechens wird als Ereigniszeitanalyse für Patienten ausgewertet, die als bestes Gesamtansprechen (nach IRC) ein CR, CRi, nPR, PR oder PR-L erreicht haben. Die mediane Zeit inklusive 95%-KI für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels stratifizierten Log-Rank-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum: Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein; nach IWRS-Daten) und mit Behandlung als Kovariable. Das korrespondierende HR zwischen den Behandlungsarmen wird mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

*Validität*

Das Auftreten eines Krankheitsprogresses wird anhand standardisierter und international anerkannter Kriterien des iwCLL (7) ermittelt. Die Objektivität der Beurteilung wird außerdem durch den Einsatz eines IRC sichergestellt. Somit wird die Validität der Erhebung des Endpunkts Dauer des Therapieansprechens als valide erachtet.

*Patientenrelevanz*

Wie zuvor erörtert, ist das Tumorsprechen ein wichtiger Indikator für die Antitumoraktivität eines Wirkstoffs und damit den Therapieerfolg (5). Im Kontext einer chronischen, unheilbaren Erkrankung wie der CLL ist eine Verlängerung der Dauer des Therapieansprechens gleichbedeutend mit einer Verzögerung eines Krankheitsprogresses. Ein solcher erfordert gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Einleitung einer Folgebehandlung, die z. B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren UE verbunden sein kann (11). Zudem werden mit jeder zusätzlichen Folgebehandlung die noch verbleibenden Therapieoptionen eingeschränkt. Die Verlängerung der Dauer des Ansprechens ist somit ein wesentliches therapeutisches Ziel bei der Behandlung der CLL und ein klinisch relevanter Endpunkt, welcher folglich supportiv dargestellt wird.

### ***Zeit bis zur Folgebehandlung (Time to Next Treatment, TTNT)***

#### *Operationalisierung*

Die Zeit bis zur Folgebehandlung ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer anschließenden Krebstherapie für CLL/Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Der Behandlungswechsel in den Pirtobrutinib-Arm für Patienten, die ursprünglich für die Therapie nach Ermessen des Prüfarztes randomisiert wurden, wird ebenso als definierende Folgetherapie gewertet. Patienten, die bis zum Datenschnitt oder Studienabbruch keine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben und am Leben sind, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

Die mediane Zeit inklusive 95%-KI für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels stratifizierten Log-Rank-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum: Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein; nach IWRS-Daten) und mit Behandlung als Kovariable. Das korrespondierende HR zwischen den Behandlungsarmen wird mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

#### *Validität*

Die Zeit bis zum Beginn der nächsten Antitumorthherapie oder Tod kann eindeutig und objektiv bestimmt werden. Die Validität des Endpunkts ist somit gegeben.

#### *Patientenrelevanz*

Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie der AWMF ist eine Folgetherapie indiziert, wenn Patienten auf die laufende Behandlung nicht ansprechen (Refraktärität) oder die Erkrankung nach initialem Ansprechen fortschreitet (Rezidiv) (11). Dabei ist die Einleitung einer Folgetherapie nur dann empfohlen, wenn Zeichen einer aktiven Erkrankung (u. a. ausgeprägte Lymphadenopathie bzw. Splenomegalie, B-Symptomatik, sowie Auftreten bzw. Verschlechterung einer Anämie oder Thrombozytopenie) vorliegen (11, 12). Zusätzlich können Unverträglichkeiten bzw. therapiebedingte UE einen Therapiewechsel notwendig machen. Vor diesem Hintergrund bedeutet die Verlängerung der Zeit bis zur Folgebehandlung 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.

### ***Symptomatik anhand Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)***

#### *Operationalisierung*

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden anhand Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte analysiert. Die mediane Zeit inklusive 95%-KI für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit

zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels stratifizierten Log-Rank-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum: Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein; nach IWRS-Daten) und mit Behandlung als Kovariable. Das korrespondierende HR zwischen den Behandlungsarmen wird mittels stratifizierten Cox-Regressionsmodell geschätzt. Tod wird dabei als Zensierungsgrund definiert und alle verfügbaren Daten, einschließlich des Sicherheits-Follow-up (Safety Follow-up, SFU), welcher 28 Tage (+7-Tage Fenster) nach der letzten Dosis oder Entscheidung des Behandlungsabbruchs stattfindet, werden verwendet. Patienten ohne gemessener Verschlechterung vor dem Datenschnitt oder Abbruch der Studie bzw. Beobachtung werden zum letzten Messzeitpunkt vor oder an dem jeweiligen Zeitpunkt des Datenschnitts, des Abbruchs der Studie bzw. der Beobachtung zensiert.

Für den Verlauf der Symptomskalen werden zudem deskriptive Analysen dargestellt. Dabei werden die Anzahl an Patienten in der Analyse, der Mittelwert (MW) und die zugehörige Standardabweichung (Standard Deviation, SD) für Werte und Veränderungen pro Analysezeitpunkt für jeden Behandlungsarm angegeben. Dazu werden Verlaufsgrafiken dargestellt.

#### *Validität*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Indikationen gebräuchlicher und validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten (13-15). Der Fragebogen wird regelmäßig in klinischen Studien zur CLL angewandt (16-18) und auch der G-BA hat die Validität des EORTC QLQ-C30 in früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CLL bestätigt (19, 20).

Als klinisch relevantes Ansprechkriterium hat sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 eine Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten etabliert. Der genannte Grenzwert wird auch vom G-BA regelhaft in Nutzenbewertungsverfahren als valide anerkannt (19, 20).

#### *Patientenrelevanz*

Die patientenberichtete Symptomatik ist für den Patienten direkt spürbar und stellt eine Belastung nicht nur auf körperlicher, sondern auch auf psychischer Ebene dar (21). So wirken sich krankheitsbedingte Symptome, wie beispielsweise Schmerzen oder Fatigue, auch auf die Alltagsfunktion und die Lebensqualität der Patienten aus.

Die Linderung von Symptomen stellt daher einen unmittelbaren Nutzen für Patienten dar, insbesondere unter Berücksichtigung der chronischen Verlaufsform der CLL. Dementsprechend hat auch der G-BA die mittels EORTC QLQ-C30 erfasste Symptomatik in früheren Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt (19, 20).

#### ***Symptomatik anhand der EORTC-Symptomskalen CLL/SLL-Symptome und Fatigue***

Neben dem EORTC QLQ-C30 stellt die EORTC eine Item-Bibliothek zur Verfügung, die sich aus mehr als 900 einzelnen Items aus insgesamt 60 EORTC-Fragebögen speist (22). Die Item-Bibliothek ermöglicht es den Nutzern, eigene Item Listen (IL) aus den bereits etablierten und

übersetzten Items der EORTC zu erstellen und damit Symptome oder Fragestellungen zu untersuchen, die durch die bestehenden EORTC-Core-Fragebögen und -Zusatzmodule nur unzureichend erfasst werden. Die EORTC Item-Bibliothek ermöglicht somit eine zielgerichtete Erfassung von Symptomen, die für die Zielpopulation und die Intervention relevant sind (23, 24).

Aus den Items des EORTC QLQ-C30 und der EORTC IL58 werden folgende weitere Symptomskalen abgeleitet<sup>5</sup>:

- CLL/SLL-Symptome<sup>6</sup> (13 Items):
  - Aus 8 Items des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe, Fatigue (6 Items), allgemeine Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Fieber/Schüttelfrost (jeweils als einzelnes Item) und
  - Aus 5 Items der EORTC IL58: Fatigue (3 Items), nächtliche Schweißausbrüche und Fieber/Schüttelfrost (jeweils als einzelnes Item).
- Fatigue (6 Items):
  - Aus jeweils 3 Items des EORTC QLQ-C30 und der EORTC IL58 zu Fatigue.

### *Operationalisierung*

Die EORTC Item Library-Symptomskalen werden jeweils analog zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ausgewertet. Aus Konsistenzgründen werden analoge Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte durchgeführt.

Zudem werden die deskriptiven Analysen zu den Werten und dem Verlauf pro Visite durchgeführt. Dabei werden die Anzahl an Patienten in der Analyse, der MW und die zugehörige SD für Werte und Veränderungen pro Analysezeitpunkt für jeden Behandlungsarm angegeben. Dazu werden Verlaufsgrafiken dargestellt.

### *Validität*

Alle verwendeten Items entstammen dem EORTC QLQ-C30 oder der EORTC-Item-Bibliothek und wurden daher als Bestandteil anderer Fragebögen getestet und validiert.

Im Rahmen der Phase-1/2-Studie BRUIN (LOXO-BTK-18001) wurden die Validität und Reliabilität der Symptomskalen CLL/SLL-Symptome und Fatigue bei Patienten mit CLL/SLL, die bereits zwei oder mehr Vortherapien, darunter einen BTKi, erhalten hatten, evaluiert. Dabei zeigte die CLL/SLL-Symptomskala eine hohe Retest-Reliabilität (Intraklassen-Korrelationskoeffizient [Intraclass Correlation Coefficient, ICR]: 0,90) und Fähigkeit zur Detektion von Symptomverbesserungen. Auch die Symptomskala Fatigue erwies sich als Messinstrument mit akzeptabler Reliabilität und Fähigkeit zur Erkennung von

---

<sup>5</sup> Eine Übersicht der EORTC Items und welchem Fragebogen sie zugeordnet werden findet sich ergänzend in Anhang 4-G

<sup>6</sup> Als IL87 in die EORTC-Item-Bibliothek aufgenommen

Symptomverbesserungen (25). Aufgrund der guten psychometrischen Eigenschaften der Symptomskalen CLL/SLL-Symptome und Fatigue bei Patienten mit CLL werden diese im vorliegenden Anwendungsgebiet als ausreichend zuverlässig und valide erachtet.

#### *Patientenrelevanz*

Die patientenberichtete Symptomatik ist für die Betroffenen direkt spürbar und deren Linderung daher von unmittelbarem Nutzen für die Patienten.

Die EORTC-Symptomskalen CLL/SLL-Symptome und Fatigue sind indikationsspezifische Erweiterungen des EORTC QLQ-C30 und erfassen Symptome, die für die CLL charakteristisch und somit für die Zielpopulation besonders relevant sind. Dazu zählen unter anderem Dyspnoe, Schmerzen und Fatigue, die den Alltag und das Wohlbefinden der Patienten maßgeblich beeinträchtigen. Durch die Nutzung der EORTC-Symptomskalen CLL/SLL-Symptome und Fatigue wird sichergestellt, dass klinisch bedeutsame Veränderungen im spezifischen Kontext der CLL-Behandlung detektiert werden. Die patientenberichtete Symptomatik anhand der genannten EORTC-Symptomskalen wird daher als patientenrelevanter Endpunkt erachtet.

#### ***Gesundheitszustand anhand des Patient Global Impression of Change (PGIC) und Patient Global Impression of Severity (PGIS)***

##### *Operationalisierung*

Der Gesundheitszustand wird anhand Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC bzw. PGIS jeweils auf einen Wert von 4 oder 5 Punkten analysiert. Die mediane Zeit inklusive 95%-KI für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels stratifizierten Log-Rank-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum: Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein; nach IWRS-Daten) und mit Behandlung als Kovariable. Das korrespondierende HR zwischen den Behandlungsarmen wird mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Tod wird dabei als Zensierungsgrund definiert und alle verfügbaren Daten, einschließlich des SFU, werden verwendet. Patienten ohne gemessener Verschlechterung vor dem Datenschnitt oder Abbruch der Studie bzw. Beobachtung werden zum letzten Messzeitpunkt vor oder an dem jeweiligen Zeitpunkt des Datenschnitts, des Abbruchs der Studie bzw. der Beobachtung zensiert.

Für den Verlauf der Skalen werden zudem deskriptive Analysen dargestellt. Dabei werden die Anzahl an Patienten in der Analyse, der MW und die zugehörige SD für Werte und Veränderungen pro Analysezeitpunkt für jeden Behandlungsarm angegeben. Dazu werden Verlaufsgrafiken dargestellt.

##### *Validität*

Die Validität und Reliabilität der Fragebögen PGIC und PGIS wurden in unterschiedlichen Indikationen, unter anderem auch im Bereich der Onkologie, bestätigt (26, 27). Auch der G-BA sieht die Erhebungsinstrumente PGIC und PGIS grundsätzlich als geeignet an, um die

Veränderung des Gesundheitszustands bzw. den Schweregrad der Symptome der Patienten zu bewerten (6).

#### *Patientenrelevanz*

Mittels der Erhebungsinstrumente PGIC und PGIS werden die Symptomschwere sowie die Veränderung der Symptomatik im Zeitverlauf erfasst. Dabei erfolgt die Einschätzung der Symptomatik durch die Patienten selbst und ist somit für diese direkt wahrnehmbar. Vor allem im Kontext einer chronischen Erkrankung wie der CLL spielt die Verbesserung der krankheits- bzw. therapiebedingten Symptomatik für Betroffene eine zentrale Rolle und sollte dementsprechend in besonderem Maße berücksichtigt werden.

Der Endpunkt Gesundheitszustand, bewertet anhand des PGIC und PGIS, wurde vom G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren in verschiedenen onkologischen Indikationen als patientenrelevant anerkannt (28, 29).

#### ***Gesundheitszustand anhand der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS)***

##### *Operationalisierung*

Der Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS wird analog zum Gesundheitszustand anhand PGIC und PGIS ausgewertet. Nach der dort beschriebenen Methodik werden Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte durchgeführt.

Zudem werden die deskriptiven Analysen zu den Werten und dem Verlauf pro Visite durchgeführt. Dabei werden die Anzahl an Patienten in der Analyse, der MW und die zugehörige SD für Werte und Veränderungen pro Analysezeitpunkt für jeden Behandlungsarm angegeben. Dazu werden Verlaufsgrafiken dargestellt.

##### *Validität*

Die EQ-5D VAS ist ein verbreitetes und international anerkanntes Instrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Die EQ-5D VAS kam bereits in zahlreichen Studien bei CLL-Patienten zum Einsatz und wurde auch speziell für die deutsche Bevölkerung validiert (30-32). Im vorliegenden Dossier wird die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands mit einer MID von  $\geq 15$  Punkten dargestellt. Dieser Wert entspricht der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) definierten Relevanzschwelle von 15% der Skalenspannweite, ab welcher von einer spürbaren Veränderung auszugehen ist (4). Die Validität der EQ-5D VAS wurde durch den G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigt (19).

#### *Patientenrelevanz*

Die EQ-5D VAS erfasst den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand der Patienten und ist für diese daher unmittelbar spürbar. Die Verbesserung des Gesundheitszustands wird auch gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter therapeutischer Effekt definiert (33).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Funktionsskalen und der Skalen für den Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30***

#### *Operationalisierung*

Die Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (für eine Zuordnung der Items zu den verschiedenen Skalen s. Anhang 4-G) werden anhand Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um jeweils  $\geq 10$  Punkte analysiert. Die mediane Zeit inklusive 95%-KI für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels stratifizierten Log-Rank-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum: Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein; nach IWRS-Daten) und mit Behandlung als Kovariable. Das korrespondierende HR zwischen den Behandlungsarmen wird mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Tod wird dabei als Zensierungsgrund definiert und alle verfügbaren Daten, einschließlich des SFU, werden verwendet. Patienten ohne gemessener Verschlechterung vor dem Datenschnitt oder Abbruch der Studie bzw. Beobachtung werden zum letzten Messzeitpunkt vor oder an dem jeweiligen Zeitpunkt des Datenschnitts, des Abbruchs der Studie bzw. der Beobachtung zensiert.

Für den Verlauf der Skalen werden zudem deskriptive Analysen dargestellt. Dabei werden die Anzahl an Patienten in der Analyse, der MW und die zugehörige SD für Werte und Veränderungen pro Analysezeitpunkt für jeden Behandlungsarm angegeben. Dazu werden Verlaufsgrafiken dargestellt.

Gemäß dem Patient-Reported Outcome (PRO)-spezifischen SAP wird die Skala EORTC IL19, welche deckungsgleich zur Skala körperliche Funktion aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist, separat alle 4 Wochen erhoben (34). Für diese Skala wird eine separate Auswertung analog zu der oben beschriebenen Operationalisierung durchgeführt und ergänzend dargestellt.

#### *Validität*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Indikationen gebräuchlicher und validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und kommt auch in der Indikation CLL regelmäßig zum Einsatz (13-18).

Für die Funktionsskalen sowie die Skalen für den Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 gilt eine MID von 10 Punkten als allgemein anerkanntes, klinisch relevantes Ansprechkriterium. Dieser Grenzwert wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der CLL vom G-BA als valide anerkannt (19, 20).

#### *Patientenrelevanz*

Patienten mit CLL zeigen Studien zufolge signifikante Einbußen ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Im Vergleich zu Gesunden leiden sie verstärkt unter Müdigkeit, Angstzuständen, Depressionen, Schlafstörungen, Schmerzen, sowie Beeinträchtigungen der

körperlichen, emotionalen und sozialen Funktionsfähigkeit (35-37). Dabei nimmt die gesundheitsbezogene Lebensqualität in fortgeschrittenen Therapielinien weiter ab (37, 38). Folglich ist der Erhalt bzw. die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten mit einer chronischen Erkrankung wie der CLL, die bereits (zum Teil mehrfach) vortherapiert sind, von unmittelbarem therapeutischem Nutzen.

Anhand des EORTC QLQ-C30 werden der globale Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionalität) durch die Patienten selbst beurteilt. Jegliche Veränderungen dieser Parameter sind für die Betroffenen daher unmittelbar spürbar und folglich als patientenrelevant zu erachten. Dementsprechend erkennt auch der G-BA die mittels EORTC QLQ-C30 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt an (19, 20).

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse*

#### *Operationalisierung*

In die Analyse werden UE eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage (+ 7-Tage-Fenster) nach der letzten Dosis oder zum Zeitpunkt des Beginns einer neuen Krebstherapie auftraten, je nachdem, was früher eintrat.

UE werden in folgenden Kategorien analysiert:

- Gesamtraten UE
  - UE jeglichen Schweregrads
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE von speziellem Interesse (UESI) – jeweils nach Schweregraden (UE jeglichen Schweregrads, schwere UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ], nicht schwere UE [CTCAE-Grad  $< 3$ ], SUE)
  - Blutung
  - Blaue Flecken
  - Petechien und Purpura
  - Hämorrhagie
  - Anämie
  - Thrombozytopenie
  - Neutropenie
  - Infektionen
  - Infektionen ohne Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19)
  - COVID-19
  - Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

- UE nach Organsystem (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC]) und Einzelereignissen (bevorzugter Begriff [Preferred Term, PT]):
  - Häufige UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten oder mindestens 10 Patienten und  $\geq 1\%$  in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
  - Häufige SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder mindestens 10 Patienten und  $\geq 1\%$  in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
  - Häufige schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT (Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder mindestens 10 Patienten und  $\geq 1\%$  in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)
  - UE, die zum Behandlungsabbruch führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)

Mit der Ausnahme von UE nach SOC und PT, die zum Behandlungsabbruch führten, welche rein deskriptiv analysiert werden, werden zur Bewertung der UE Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wird die Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Auftreten des Ereignisses der jeweiligen oben genannten Kategorie betrachtet.

Die mediane Zeit inklusive 95%-KI für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels stratifizierten Log-Rank-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum: Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein; nach IWRS-Daten) und mit Behandlung als Kovariable. Das korrespondierende HR zwischen den Behandlungsarmen wird mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell geschätzt.

### *Validität*

Die Erfassung von UE erfolgt entsprechend international anerkannter Standards differenziert nach Schweregrad gemäß CTCAE (Version 5.0), sowie nach SOC und PT gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 26.0)-Terminologie. Der Endpunkt UE 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 (4). 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 (3, 6).

### **Analyseset**

Zur Bewertung der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Dauer des Therapieansprechens, Zeit bis zur Folgebehandlung sowie zu Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das ITT Analysis Set herangezogen, welches alle Patienten randomisierten Patienten einschließt Entsprechend der Beschreibung oben bezieht sich das Analyseset für den Endpunkt Dauer des Therapieansprechens auf die Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (nach IRC) ein CR, CRi, nPR, PR oder PR-L erreicht haben. Für Patienten mit Crossover werden die Ergebnisse (mit Ausnahme der Analysen zum Gesamtüberleben) bis zum Zeitpunkt des Crossovers in die Analysen einbezogen. Der Zeitpunkt des Crossovers wird dabei als Abbruch der aktuellen-, bzw. Beginn einer neuen Antitumorthherapie gewertet. Für Analysen zum Gesamtüberleben werden die Ergebnisse auch nach dem Crossover berücksichtigt. Unabhängig von der tatsächlichen Behandlung werden die Patienten gemäß ihrer Randomisierung analysiert. Für patientenberichtete Endpunkte wurden keine Daten nach dem Crossover erhoben.

Zur Bewertung der Endpunkte zur Sicherheit wird das Safety Analysis Set herangezogen, welches alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Behandlung erhielten. Für Patienten mit Crossover werden die Ergebnisse bis zum Zeitpunkt des Crossovers in die Analysen einbezogen. Die Patienten werden gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Therapie analysiert.

### **Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens**

Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden aufgrund unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungsdauern Ereigniszeitanalysen (HR) herangezogen. Zur Einordnung in die Zusatznutzenkategorie werden bei Effekten unterhalb von 1 die obere Grenze des 95%-KI und bei Effekten oberhalb von 1 der Kehrwert der unteren Grenze des 95%-KI herangezogen.

Die Zusatznutzenkategorien werden gemäß AM-NutzenV wie folgt definiert (33):

- Erheblicher Zusatznutzen: „[...] nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 [...], insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen [...]“.
- Beträchtlicher Zusatznutzen: „[...] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 [...], insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten

spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen [...]“.

- Geringer Zusatznutzen: „[...] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 [...], insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen [...]“.

#### 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>7</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

---

<sup>7</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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>8</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>9,7</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. 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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.*

In der Studie CLL-321 haben Patienten, die ursprünglich in den Behandlungsarm der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes randomisiert wurden, die Möglichkeit eines Wechsels in den Pirtobrutinib-Arm, nachdem sie einen Krankheitsprogress nach iwCLL 2018-Kriterien erlitten haben und seit dem Abbruch der Therapie keine andere Antitumorthherapie erhalten haben.

<sup>8</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>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

In der primären ITT-Analyse des Gesamtüberlebens werden Patienten nach ihrer ursprünglichen Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, ob sie einen solchen Therapiewechsel hatten oder nicht. Sofern die spätere Verabreichung von Pirtobrutinib einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Therapiewechsel hat, führt dies möglicherweise zu einer konservativen Verzerrung (39). Um die Robustheit der Analysen gegenüber dieser potenziellen Verzerrung zu prüfen, wird eine Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben durchgeführt, bei der Patienten mit Behandlungswechsel zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert wurden.

Für alle weiteren Endpunkte werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### 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.*

Im vorliegenden Dossier werden die Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zur Sicherheit hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht.

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (4) werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Variablen mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen zu beobachten ist. Sofern dies möglich und inhaltlich sinnvoll ist, werden Subgruppenkategorien zusammengefasst, um die Bedingung zu erfüllen. Subgruppen zu häufigen UE nach SOC und PT werden außerdem nur dann durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Gemäß SAP sind folgende Subgruppen für die Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben sowie für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben a priori geplant (40):

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnische Zugehörigkeit 1 (Hispanisch oder Latino, Nicht Hispanisch oder Latino, Andere)
- Ethnische Zugehörigkeit 2 (Weiß, Asiatisch, Schwarz oder afro-amerikanisch, Andere)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien, Asien)
- Histologie (CLL, SLL)
- Rai-Stadium (0-II, III-IV)
- ECOG-Performance Status (0-1, 2)
- Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (1, 2, 3, ≥ 4)
- Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (Ja, Nein)
- Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (Krankheitsprogress, Toxizität, anderer Grund)
- Bulky-Disease (< 5 cm, ≥ 5 cm)
- Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L, > 3,5 mg/L)
- Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein)
- Chromosomenanomalie del(11q) (Ja, Nein)
- IGHV-Status (Unmutiert, Mutiert)
- Komplexer Karyotyp (Ja, Nein)
- TP53-Mutation (Ja, Nein)

- Hochrisiko-Population (Ja, Nein)
- Geplanter Komparator (Idelalisib + Rituximab, Bendamustin + Rituximab)

Da es sich hierbei um medizinisch relevante Merkmale handelt, werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle zuvor aufgeführten Subgruppenanalysen post hoc auch für die weiteren Endpunkte Zeit bis zur Folgebehandlung, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE analysiert. Für Endpunkte, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### **Nicht berücksichtigte Subgruppen**

- Alter (Trennpunkte: < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre sowie < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre)
- Vorbehandlung mit Venetoclax (Ja, Nein)
- Vorbehandlung mit einem BCL-2-Inhibitor (Ja, Nein)
- Bulky-Disease (Trennpunkt: < 10 cm, ≥ 10 cm)
- TP53-Mutation und/oder Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein)
- TP53-Mutation und Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein)
- TP53-Mutation ohne Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein)

Die Subgruppe Alter wird bereits mit dem Trennpunkt von 65 Jahren analysiert. Dieser Trennpunkt ist insofern geeignet, da ein Alter von über 65 Jahren gemäß Internationalem CLL-Prognoseindex (International Prognostic Index, IPI) (41) als ungünstiger prognostischer Faktor gesehen wird. Subgruppen weiterer Trennpunkte werden als nicht sinnvoll erachtet.

Da die Analysepopulation bereits in die Subgruppen Vorbehandlung mit Venetoclax unterteilt sind, ist eine Subgruppenanalyse dazu nicht sinnvoll. Aus demselben Grund wird die Subgruppenanalyse Vorbehandlung mit einem BCL-2-Inhibitor nicht durchgeführt.

Die Subgruppe Bulky-Disease wird bereits mit dem Trennpunkt von 5 cm analysiert; Subgruppen weiterer Trennpunkte werden als nicht sinnvoll erachtet.

Die bereits geplanten Subgruppenanalysen Chromosomenanomalie del(17p) sowie TP53-Mutation überschneiden sich zu großen Teilen mit den zusammengesetzten Subgruppenanalysen TP53-Mutation und/oder Chromosomenanomalie del(17p), TP53-Mutation und Chromosomenanomalie del(17p) und TP53-Mutation ohne Chromosomenanomalie del(17p). Somit werden die entsprechenden Subgruppenanalysen nicht durchgeführt.

### **Statistische Methodik**

Da für alle patientenrelevanten Endpunkte aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern Überlebenszeitanalysen berechnet werden, werden auch die Subgruppenanalysen in Form von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Da fehlende Werte nicht imputiert werden, werden Patienten mit fehlenden Subgruppenmerkmalen von der Analyse ausgeschlossen. Relevant für

das Vorliegen einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den subgruppenbildenden Faktor ist der Interaktionsterm mit dem Faktor Behandlung im unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  in einem Interaktionstest liegt eine potenzielle Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal vor.

#### 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 Analysemethoden darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>11</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>12</sup> und Rücker (2012)<sup>13</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>14</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

<sup>10</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).

<sup>11</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>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>14</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>15, 16, 17</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.*
- *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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da eine direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT vorliegt (CLL-321).

---

<sup>15</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>16</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>17</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.

### 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 4-5: 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 CLL-321 (LOXO-BTK-20020; J2N-OX-JZNN; NCT04666038)	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: ereignisgesteuert; bis zu ca. 3 Jahren 1. Datenschnitt: 29. August 2023 2. Datenschnitt: 09. Februar 2024 (zulassungsrelevanter Datenschnitt) 3. Datenschnitt: 29. August 2024	Pirtobrutinib vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idelalisib + Rituximab</li> <li>• Bendamustin + Rituximab</li> </ul>
BRUIN CLL-322 (LOXO-BTK-20022; NCT04965493)	Nein	Ja	Laufend	Studiendauer: ereignisgesteuert; bis zu ca. 5 Jahren Datenschnitte: noch nicht erfolgt	Pirtobrutinib in Kombination mit Venetoclax + Rituximab vs. Venetoclax + Rituximab
BRUIN-CLL-313 (LOXO-BTK-20023; NCT05023980)	Nein	Ja	Laufend	Studiendauer: ereignisgesteuert; bis zu ca. 5 Jahren Datenschnitte: noch nicht erfolgt	Pirtobrutinib vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BRUIN CLL-314 (LOXO-BTK-20030; NCT05254743)	Nein	Ja	Laufend	Studiendauer: ereignisgesteuert; bis zu ca. 6 Jahren Datenschnitte: noch nicht erfolgt	Pirtobrutinib vs. Ibrutinib
J2N-MC-JZNX (NCT06588478)	Nein	Ja	Laufend	Studiendauer: ereignisgesteuert; bis zu ca. 3 Jahren Datenschnitte: noch nicht erfolgt	Pirtobrutinib (3 unterschiedliche Dosen)
BRUIN (LOXO-BTK-18001, NCT03740529)	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: ereignisgesteuert; bis zu ca. 2 Jahren Datenschnitte: 27.09.2020 16.07.2021 31.01.2022 29.07.2022 08.02.2023 05.05.2023 27.01.2024	Pirtobrutinib <sup>c</sup> (einarmige Studie)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 4-5 ist der 12. März 2025.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: 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 CLL-322 (LOXO-BTK-20022; NCT04965493)	Abweichende Intervention (Ausschlussgrund A2): nicht-zulassungskonforme Verabreichung von Pirtobrutinib als Kombinationstherapie mit Venetoclax + Rituximab
BRUIN-CLL-313 (LOXO-BTK-20023; NCT05023980)	Abweichende Patientenpopulation (Ausschlussgrund A1): Patienten ohne Vortherapie mit einem BTKi
BRUIN CLL-314 (LOXO-BTK-20030; NCT05254743)	Abweichende Patientenpopulation (Ausschlussgrund A1): Patienten ohne Vortherapie mit einem BTKi Abweichende Vergleichstherapie (Ausschlussgrund A3): Ibrutinib
J2N-MC-JZNX (NCT06588478)	Abweichende Vergleichstherapie (Ausschlussgrund A3): Pirtobrutinib
BRUIN (LOXO-BTK-18001, NCT03740529)	Abweichender Studientyp (Ausschlussgrund A5): einarmige Studie
BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor	

#### 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 12. März 2025 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

84 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 für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert werden (Abbildung 4-1).

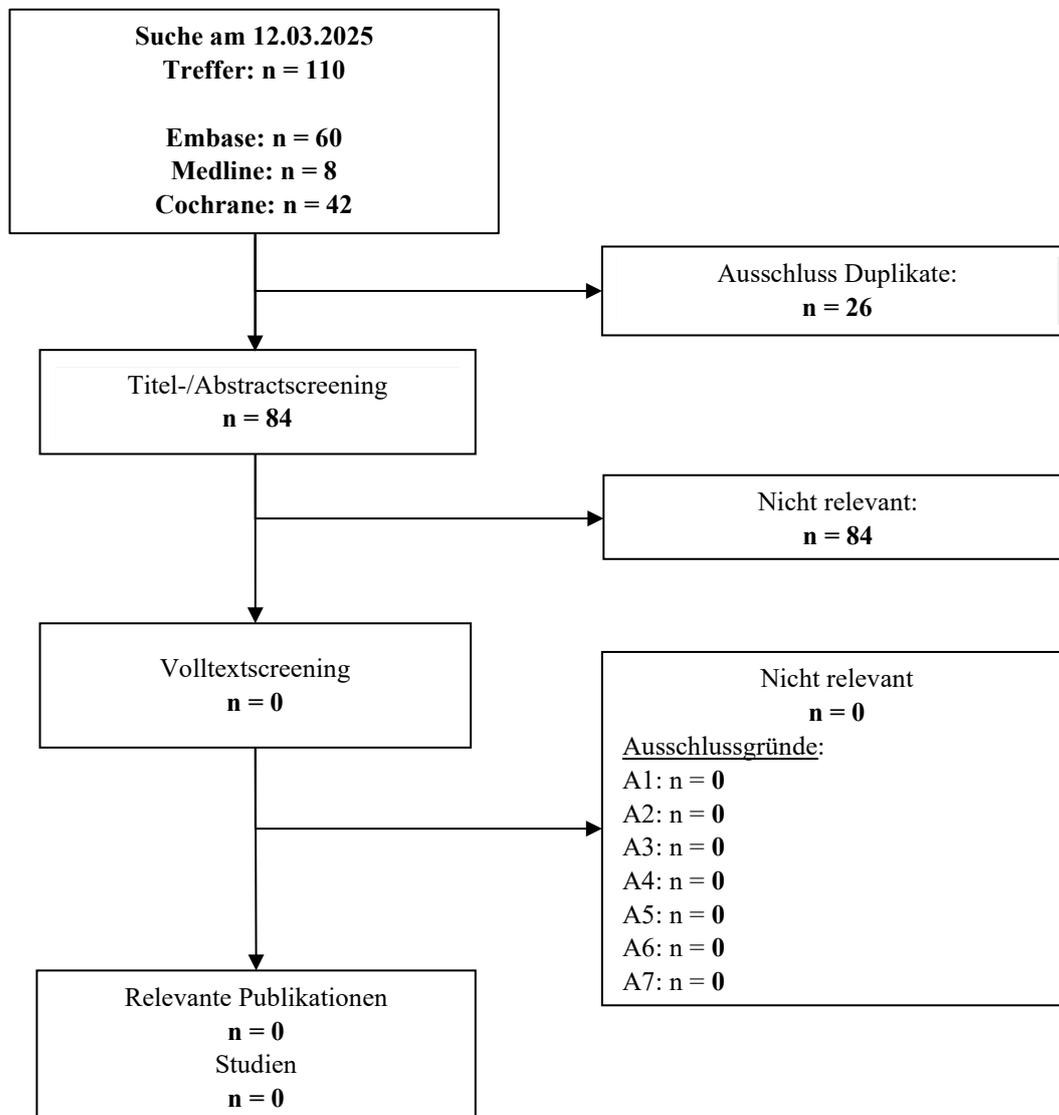


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (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 CLL-321	clinicalTrials.gov: NCT04666038 (42)  EU-CTR: 2020-004554-30 (43)  ICTRP: NCT04666038 (44) JPRN-jRCT2021210031 (45) CTIS2023-507697-40-00 (46)	Ja	Nein	Laufend
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform 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 4-7 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 4-5 ist der 12. März 2025.

#### 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 4-5) 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 4-8: 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 Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-8 ist der 12. März 2025.

#### 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 4-9: 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])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
BRUIN CLL-321	Ja	Ja	Nein	Ja (47)	Ja clinicalTrials.gov: NCT04666038 (42)  EU-CTR: 2020-004554-30 (43)  ICTRP: NCT04666038 (44) JPRN-jRCT2021210031 (45) CTIS2023-507697-40-00 (46)	Nein
<p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; 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>						

### 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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLL-321	Randomisierte, offene, globale Phase-3-Studie, parallel mit der Möglichkeit des Crossovers vom Vergleichsarm in den Pirtobrutinib-Arm	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.  Aufgeteilt in die Teilpopulationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)<sup>a</sup></li> <li>• Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)</li> </ul>	Pirtobrutinib (n = 119); davon Population A <sup>a</sup> (n = 59); Population B (n = 60)  Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>b</sup> (n = 119); davon Population A <sup>a</sup> (n = 57); Population B (n = 62)	Die Studie ist fortlaufend.  Die Behandlung mit Pirtobrutinib, ebenso wie mit Idelalisib + Rituximab ist fortlaufend geplant, solange keine Abbruch-Kriterien wie Progress, Tod, Lost-to-follow-up oder Widerruf der Einverständniserklärung erfüllt sind.  Die Behandlung mit Bendamustin + Rituximab wird maximal 6 Zyklen durchgeführt. Danach werden die Patienten bis zum Progress, Tod, Lost-to-follow-up oder Widerruf der Einverständniserklärung nachbeobachtet.  1. Datenschnitt: 29. August 2023 (geplante Interimsanalyse)  2. Datenschnitt: 09. Februar 2024	Zentren in Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Polen, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Österreich  03/2021- laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS, erhoben durch IRC nach iwCLL 2018-Kriterien <sup>c</sup>  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS, erhoben durch Prüfarzt<sup>c</sup></li> <li>• ORR, erhoben durch Prüfarzt und IRC<sup>b</sup></li> <li>• DOR durch Prüfarzt und IRC<sup>c</sup></li> <li>• TTNT</li> <li>• UE</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung von CLL/SLL-bezogenen Symptomen</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				(zulassungsrelevanter Datenschnitt) 3. Datenschnitt: 29. August 2024		
<p>BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); TTNT: Zeit bis zur Folgebehandlung (Time to Next Treatment); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Ergebnisse für Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A) werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>b: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.</p> <p>c: Aufgrund der klinischen Relevanz werden PFS, ORR, sowie DOR nach IRC-Bewertung ergänzend dargestellt.</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pirtobrutinib	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CLL-321	Pirtobrutinib 200 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus	<p><u>Idelalisib + Rituximab:</u> Idelalisib 150 mg oral zweimal täglich an den Tagen 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus + Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1 des 1. 28-tägigen Zyklus, anschließend 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. alle 2 Wochen für 4 Infusionen und alle 4 Wochen für 3 Infusionen</p> <p><u>Bendamustin + Rituximab:</u> Bendamustin 70 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an den Tagen 1 und 2 jedes 28-tägigen Zyklus für 6 Zyklen + Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1 des 1. 28-tägigen Zyklus, anschließend 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus für die Zyklen 2-6</p>	<p><u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen bis zum Auftreten eines Krankheitsprogresses, nicht akzeptabler Toxizität oder anderer Gründe für einen Behandlungsabbruch. Patienten mit Krankheitsprogress konnten bei guter Verträglichkeit und klinischem Nutzen aus Sicht des Prüfarztes die Studienbehandlung fortsetzen.</p> <p><u>Crossover:</u> Patienten im Kontrollarm konnten bei Auftreten eines Krankheitsprogresses in den Pirtobrutinib-Arm wechseln, sofern sie ab dem Zeitpunkt der Beendigung der Kontrollbehandlung keine andere systemische Krebstherapie erhalten hatten und die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CLL-321 erfüllten<sup>a</sup>.</p> <p><u>Vorbehandlung:</u> Vor der Behandlung mit Rituximab sollte eine Prämedikation entsprechend der Fachinformation erfolgen<sup>b</sup>.</p>
<p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p> <p>a: Gemäß Studienprotokoll mussten Crossover-Patienten die in den Einschlusskriterien der Studie CLL-321 definierte Auswaschphase von 4 Wochen für monoklonale Antikörper nicht erfüllen.</p> <p>b: Als Prämedikation sollte vor jeder Anwendung von Rituximab ein Analgetikum/Antipyretikum und ein Antihistaminikum verabreicht werden. Zusätzlich sollte eine Prämedikation mit Glucocorticoiden erwogen werden, wenn Rituximab nicht in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird, die ein Glucocorticoid enthält. Zur Verringerung des Risikos eines Tumorlysesyndroms wird 48 Stunden vor Behandlungsbeginn eine adäquate Hydratation und die Gabe von Urikostatika empfohlen. Bei einer Lymphozytenzahl von <math>&gt; 25 \times 10^9/l</math> wird zudem die Gabe von 100 mg Prednison/Prednisolon i.v. kurz vor der Infusion von Rituximab empfohlen, um die Häufigkeit und den Schweregrad akuter Infusionsreaktionen und/oder eines Zytokin-Freisetzungs-Syndroms zu verringern (48).</p>			

*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 Patientpopulationen der Studie CLL-321 beschrieben.

### **CLL-321 – Studiendesign**

Die Studie CLL-321 ist eine globale, multizentrische, randomisiert-kontrollierte, offene Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei erwachsenen Patienten mit r/r CLL/SLL und die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, untersucht.

Es handelt sich um eine derzeit noch laufende Studie. Sie wird an insgesamt 235 Zentren in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt.

#### ***Zielsetzung***

Der primäre Endpunkt der Studie CLL-321 ist das durch das IRC bewertete progressionsfreie Überleben. Zu den sekundären Endpunkten gehören u. a. das durch den Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die Gesamtansprechrate, die Dauer des Therapieansprechens, die Zeit bis zur Folgebehandlung, die Zeit bis zur Verschlechterung der CLL/SLL-bezogenen Symptomatik sowie die Sicherheit. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Rahmen der explorativen Endpunkte erfasst.

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte können der Tabelle 4-102 in Anhang 4-E entnommen werden.

#### ***Wesentliche Einschlusskriterien***

In der Studie CLL-321 werden erwachsene Patienten mit r/r CLL/SLL eingeschlossen,

- bei denen eine histologisch bestätigte CLL/SLL nachgewiesen wurde und
- die zuvor eine BTKi-haltige Therapie erhalten haben.

Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E in Tabelle 4-102.

***Behandlung mit den Prüfpräparaten***

Die Behandlung erfolgt in 28-tägigen Zyklen bis zum Krankheitsprogress, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt.

***Pirtobrutinib***

Die Einnahme von 200 mg Pirtobrutinib erfolgt einmal täglich oral an jedem Tag des 28-tägigen Zyklus.

***Therapie nach Ermessen des Prüfarztes***

Unter der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes konnte der Prüfarzt zwischen den Behandlungen Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab wählen.

**Idelalisib + Rituximab**

Die Einnahme von 150 mg Idelalisib erfolgt oral zweimal täglich jeweils an den Tagen 1-28 jedes 28-tägigen Zyklus. Die Gabe von 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Rituximab erfolgt intravenös an Tag 1 des ersten Tages des 28-tägigen Zyklus. Anschließend erfolgt eine intravenöse Gabe von 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Rituximab alle zwei Wochen für vier Infusionen und alle vier Wochen für drei Infusionen.

**Bendamustin + Rituximab**

Die Gabe von 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Bendamustin erfolgt intravenös jeweils an den Tagen 1 und 2 jedes 28-tägigen Zyklus für sechs Zyklen. Die Gabe von 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Rituximab erfolgt intravenös an Tag 1 des ersten Tages des 28-tägigen Zyklus. Anschließend erfolgt eine intravenöse Gabe von 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Rituximab jeweils an Tag 1 des 28-tägigen Zyklus für die Zyklen 2-6.

***Crossover***

Patienten aus dem Kontrollarm können im Fall einer Krankheitsprogression in den Pirtobrutinib-Arm wechseln, sofern sie ab dem Zeitpunkt der Beendigung der Kontrollbehandlung keine andere systemische Krebstherapie begonnen haben und sie die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CLL-321 erfüllen. Tabellen zur Patientendisposition sowie Gründe des Behandlungswechsels für Patienten mit Crossover werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

***Datenschnitte***

Für die Studie CLL-321 wurden folgende Datenschnitte durchgeführt:

Der erste Datenschnitt erfolgte am 29.08.2023, der zweite am 09.02.2024 und der dritte am 29.08.2024. Es handelt sich beim Datenschnitt vom 29.08.2023 um den Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunktes. Beim zweiten Datenschnitt vom 09.02.2024 und beim dritten Datenschnitt vom 29.08.2024 handelt es sich um zulassungsrelevante Datenschnitte, die der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses vorgelegt wurden. Der Zusatznutzen von Pirtobrutinib wird im vorliegenden Dossier anhand der Ergebnisse des dritten Datenschnitts

vom 29.08.2024 bewertet, da es sich dabei um den aktuellen präspezifizierten Datenschnitt handelt und dieser aufgrund der längeren Beobachtungszeit eine höhere Aussagesicherheit zulässt.

### **Studienpopulation**

Für die Studie CLL-321 wurden Patienten mit einer r/r CLL/SLL rekrutiert, die mindestens mit einem BTKi vorbehandelt wurden. Im Rahmen des G-BA Beratungsgesprächs vom 29. April 2021 (6) und dem Beschluss schreiben des G-BA über eine Anpassung der ZVT vom 20. Dezember 2021 (2) wurde die Studienpopulation in zwei Teilpopulationen aufgeteilt:

- Population A: Erwachsene Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor,
- Population B: Erwachsene Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor.

Für die Analysen werden zudem folgende Sets unterschieden:

- ITT-Analyse Set: Alle randomisierten Patienten, welche gemäß der Zuteilung bei der Randomisierung analysiert werden,
- Safety-Analyse Set: Alle Patienten mit mindestens einer Behandlungsdosis, welche gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert werden.

Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse für Population B beschrieben; die Ergebnisse für Population A werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Entsprechend bezieht sich die Analysepopulation (ITT-Population, bzw. Safety-Population) im Folgenden auf das jeweilige Analyseset für Population B.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

<b>Merkmal</b>	<b>Pirtobrutinib (N=60)</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup> (N=62)</b>	<b>Gesamt (N=122)</b>
<b>Demografische Baseline-Charakteristika</b>			
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männlich	42 (70,00)	40 (64,52)	82 (67,21)
Weiblich	18 (30,00)	22 (35,48)	40 (32,79)
<b>Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)</b>			
Hispanisch oder Latino	3 (5,00)	3 (4,84)	6 (4,92)
Nicht Hispanisch oder Latino	54 (90,00)	53 (85,48)	107 (87,70)

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

<b>Merkmal</b>	<b>Pirtobrutinib (N=60)</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup> (N=62)</b>	<b>Gesamt (N=122)</b>
Nicht berichtet	1 (1,67)	6 (9,68)	7 (5,74)
Nicht bekannt	2 (3,33)	0	2 (1,64)
<b>Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)</b>			
Weiß/kaukasisch	54 (90,00)	52 (83,87)	106 (86,89)
Asiatisch	2 (3,33)	3 (4,84)	5 (4,10)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (1,67)	3 (4,84)	4 (3,28)
Nicht berichtet	2 (3,33)	4 (6,45)	6 (4,92)
Nicht bekannt	1 (1,67)	0	1 (0,82)
<b>Geografische Region, n (%)</b>			
Nordamerika	13 (21,67)	21 (33,87)	34 (27,87)
Europa	40 (66,67)	36 (58,06)	76 (62,30)
Asien	2 (3,33)	3 (4,84)	5 (4,10)
Australien	5 (8,33)	2 (3,23)	7 (5,74)
<b>Alter in Jahren</b>			
Mittelwert (SD)	66,88 (9,44)	66,65 (9,12)	66,76 (9,24)
Median (Min; Max)	67,00 (44,00; 90,00)	67,00 (42,00; 85,00)	67,00 (42,00; 90,00)
<b>Alter (Kategorien), n (%)</b>			
< 50 Jahre	1 (1,67)	2 (3,23)	3 (2,46)
50 bis < 65 Jahre	22 (36,67)	22 (35,48)	44 (36,07)
65 bis < 75 Jahre	24 (40,00)	24 (38,71)	48 (39,34)
75 bis < 85 Jahre	11 (18,33)	13 (20,97)	24 (19,67)
≥ 85 Jahre	2 (3,33)	1 (1,61)	3 (2,46)
<b>Größe in cm</b>			
Mittelwert (SD)	171,08 (9,67)	172,25 (11,04)	171,68 (10,37)
Median (Min; Max)	171,95 (151,00; 190,50)	172,50 (155,00; 198,00)	172,00 (151,00; 198,00)
<b>Gewicht in kg</b>			
Mittelwert (SD)	78,36 (17,66)	79,99 (20,21)	79,19 (18,94)
Median (Min; Max)	76,60 (47,40; 127,90)	77,00 (39,50; 134,99)	76,60 (39,50; 134,99)

<b>Merkmal</b>	<b>Pirtobrutinib (N=60)</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup> (N=62)</b>	<b>Gesamt (N=122)</b>
<b>Körperoberfläche in m<sup>2</sup></b>			
Mittelwert (SD)	1,91 (0,24)	1,94 (0,28)	1,93 (0,26)
Median (Min; Max)	1,90 (1,42; 2,53)	1,93 (1,31; 2,60)	1,91 (1,31; 2,60)
<b>Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika</b>			
<b>Histologie, n (%)</b>			
CLL	56 (93,33)	58 (93,55)	114 (93,44)
SLL	4 (6,67)	4 (6,45)	8 (6,56)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>			
0	24 (40,00)	25 (40,32)	49 (40,16)
1	33 (55,00)	35 (56,45)	68 (55,74)
2	3 (5,00)	2 (3,23)	5 (4,10)
<b>Zeit von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn in Monaten</b>			
Anzahl der Patienten	60	62	122
Mittelwert (SD)	141,17 (67,20)	134,74 (53,78)	137,91 (60,58)
Median (Min; Max)	142,13 (34,92; 300,22)	134,92 (25,40; 272,99)	136,66 (25,40; 300,22)
<b>Rai-Stadium, n (%)</b>			
0	0	3 (4,84)	3 (2,46)
I	8 (13,33)	11 (17,74)	19 (15,57)
II	14 (23,33)	15 (24,19)	29 (23,77)
III	4 (6,67)	11 (17,74)	15 (12,30)
IV	30 (50,00)	20 (32,26)	50 (40,98)
Fehlend	4 (6,67)	2 (3,23)	6 (4,92)
<b>Bulky-Disease, n (%)</b>			
< 5 cm	32 (53,33)	27 (43,55)	59 (48,36)
≥ 5 cm	26 (43,33)	33 (53,23)	59 (48,36)
Keine messbare Zielläsion bei Studienbeginn	2 (3,33)	2 (3,23)	4 (3,28)
<b>Beta2-Microglobulin, n (%)</b>			
≤ 3,5 mg/L	11 (18,33)	19 (30,65)	30 (24,59)
> 3,5 mg/L	48 (80,00)	40 (64,52)	88 (72,13)

<b>Merkmal</b>	<b>Pirtobrutinib (N=60)</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup> (N=62)</b>	<b>Gesamt (N=122)</b>
Fehlend	1 (1,67)	3 (4,84)	4 (3,28)
<b>Hochrisiko-Population, n (%)<sup>b</sup></b>			
Ja	52 (86,67)	47 (75,81)	99 (81,15)
Nein	1 (1,67)	7 (11,29)	8 (6,56)
Nicht bekannt / Fehlend	7 (11,67)	8 (12,90)	15 (12,30)
<b>Chromosomenanomalie del(17p), n (%)</b>			
Ja	20 (33,33)	27 (43,55)	47 (38,52)
Nein	36 (60,00)	32 (51,61)	68 (55,74)
Nicht bekannt / Fehlend	4 (6,67)	3 (4,84)	7 (5,74)
<b>Chromosomenanomalie del(11q), n (%)</b>			
Ja	10 (16,67)	9 (14,52)	19 (15,57)
Nein	46 (76,67)	47 (75,81)	93 (76,23)
Nicht bekannt / Fehlend	4 (6,67)	6 (9,68)	10 (8,20)
<b>IGHV-Status, n (%)</b>			
Mutiert	2 (3,33)	8 (12,90)	10 (8,20)
Unmutiert	51 (85,00)	42 (67,74)	93 (76,23)
Nicht bekannt / Fehlend	7 (11,67)	12 (19,35)	19 (15,57)
<b>TP53-Mutation, n (%)</b>			
Mutiert	22 (36,67)	15 (24,19)	37 (30,33)
Unmutiert	31 (51,67)	38 (61,29)	69 (56,56)
Nicht bekannt / Fehlend	7 (11,67)	9 (14,52)	16 (13,11)
<b>Chromosomenanomalie del(17p) und/oder TP53-Mutation, n (%)</b>			
Ja	30 (50,00)	32 (51,61)	62 (50,82)
Nein	23 (38,33)	24 (38,71)	47 (38,52)
Nicht bekannt / Fehlend	7 (11,67)	6 (9,68)	13 (10,66)
<b>Chromosomenanomalie del(17p) und TP53-Mutation, n (%)</b>			
Ja	12 (20,00)	10 (16,13)	22 (18,03)
Nein	44 (73,33)	46 (74,19)	90 (73,77)
Nicht bekannt / Fehlend	4 (6,67)	6 (9,68)	10 (8,20)
<b>Komplexer Karyotyp, n (%)</b>			
Ja	28 (46,67)	28 (45,16)	56 (45,90)

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

<b>Merkmal</b>	<b>Pirtobrutinib (N=60)</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup> (N=62)</b>	<b>Gesamt (N=122)</b>
Nein	12 (20,00)	14 (22,58)	26 (21,31)
Nicht bekannt / Fehlend	20 (33,33)	20 (32,26)	40 (32,79)
<b>Neutropenie, n (%)</b>			
Ja	6 (10,00)	7 (11,29)	13 (10,66)
Nein	54 (90,00)	55 (88,71)	109 (89,34)
<b>Anämie, n (%)</b>			
Ja	18 (30,00)	19 (30,65)	37 (30,33)
Nein	42 (70,00)	43 (69,35)	85 (69,67)
<b>Thrombozytopenie, n (%)</b>			
Ja	27 (45,00)	25 (40,32)	52 (42,62)
Nein	33 (55,00)	37 (59,68)	70 (57,38)
<b>Vortherapien</b>			
<b>Art der vorherigen Therapien</b>			
Systemische Therapie, n (%)	60 (100,00)	62 (100,00)	122 (100,00)
BTKi, n (%)	60 (100,00)	62 (100,00)	122 (100,00)
Ibrutinib, n (%)	58 (96,67)	58 (93,55)	116 (95,08)
Acalabrutinib, n (%)	9 (15,00)	11 (17,74)	20 (16,39)
Zanubrutinib, n (%)	0	1 (1,61)	1 (0,82)
Andere, n (%)	2 (3,33)	2 (3,23)	4 (3,28)
BCL-2i, n (%)	60 (100,00)	62 (100,00)	122 (100,00)
Venetoclax, n (%)	60 (100,00)	60 (96,77)	120 (98,36)
Chemotherapie, n (%)	45 (75,00)	53 (85,48)	98 (80,33)
Anti-CD20-Antikörper, n (%)	53 (88,33)	53 (85,48)	106 (86,89)
PI3K, n (%)	8 (13,33)	9 (14,52)	17 (13,93)
Immunmodulator, n (%)	1 (1,67)	1 (1,61)	2 (1,64)
CAR-T-Zell-Therapie	0	0	0
Stammzelltransplantation, n (%)	3 (5,00)	0	3 (2,46)
Auto-SZT, n (%)	1 (1,67)	0	1 (0,82)
Allo-SZT, n (%)	2 (3,33)	0	2 (1,64)
Andere Systemische Therapien, n (%)	5 (8,33)	4 (6,45)	9 (7,38)

<b>Merkmal</b>	<b>Pirtobrutinib (N=60)</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup> (N=62)</b>	<b>Gesamt (N=122)</b>
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien</b>			
Mittelwert (SD)	4,05 (1,97)	4,45 (2,07)	4,25 (2,02)
Median (Min; Max)	4,00 (1,00; 13,00)	4,00 (1,00; 11,00)	4,00 (1,00; 13,00)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n (%)</b>			
1	1 (1,67)	2 (3,23)	3 (2,46)
2	10 (16,67)	10 (16,13)	20 (16,39)
3	17 (28,33)	7 (11,29)	24 (19,67)
≥ 4	32 (53,33)	43 (69,35)	75 (61,48)
<b>Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi, n (%)</b>			
Krankheitsprogress	43 (71,67)	50 (80,65)	93 (76,23)
Toxizität	8 (13,33)	7 (11,29)	15 (12,30)
Anderer Grund für den Abbruch	9 (15,00)	5 (8,06)	14 (11,48)
<b>Vorherige Strahlentherapie, n (%)</b>			
Ja	2 (3,33)	4 (6,45)	6 (4,92)
Nein	58 (96,67)	58 (93,55)	116 (95,08)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Allo-SZT: Allogene Stammzelltransplantation; Auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BCL-2i: B-Cell-Lymphoma 2-Inhibitor; BTK(i): Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CAR: Chimeric Antigen Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IGHV: Variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region); ITT: Intention to Treat; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); TP53: Tumor-Suppressor Protein 53 a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Zur Hochrisiko-Population zählen Patienten mit TP53-Mutation, einer Chromosomenanomalie del(17p), oder unmutiertem IGHV-Status.			

Tabelle 4-13: Übersicht der Postprogressionstherapien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

<b>Postprogressionstherapie</b>	<b>Pirtobrutinib (N=58)</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup> (N=56)</b>	<b>Gesamt (N=114)</b>
Patienten mit Postprogressionstherapie, n (%)	11 (18,97)	14 (25,00)	25 (21,93)

<b>Postprogressionstherapie</b>	<b>Pirtobrutinib (N=58)</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup> (N=56)</b>	<b>Gesamt (N=114)</b>
<b>Systemische Therapie</b>			
Insgesamt, n (%)	11 (18,97)	14 (25,00)	25 (21,93)
Kovalente BTKi, n (%)	1 (1,72)	3 (5,36)	4 (3,51)
Ibrutinib, n (%)	0	0	0
Acalabrutinib, n (%)	0	2 (3,57)	2 (1,75)
Zanubrutinib, n (%)	1 (1,72)	1 (1,79)	2 (1,75)
Nicht-kovalente BTKi, n (%)	0	5 (8,93)	5 (4,39)
Pirtobrutinib, n (%)	0	5 (8,93)	5 (4,39)
Andere, n (%)	0	0	0
Chemotherapie, n (%)	3 (5,17)	3 (5,36)	6 (5,26)
Anti-CD20-Antikörper, n (%)	7 (12,07)	1 (1,79)	8 (7,02)
PI3K, n (%)	6 (10,34)	0	6 (5,26)
Immunmodulator, n (%)	0	1 (1,79)	1 (0,88)
BCL-2i, n (%)	0	1 (1,79)	1 (0,88)
Venetoclax, n (%)	0	1 (1,79)	1 (0,88)
Andere, n (%)	0	0	0
CAR-T-Zell-Therapie, n (%)	2 (3,45)	1 (1,79)	3 (2,63)
Stammzelltransplantation, n (%)	0	2 (3,57)	2 (1,75)
Auto-SZT, n (%)	0	0	0
Allo-SZT, n (%)	0	1 (1,79)	1 (0,88)
Andere systemische Therapien, n (%)	4 (6,90)	4 (7,14)	8 (7,02)
<b>Erste Folgetherapie<sup>b</sup></b>			
Kovalente BTKi, n (%)	0	3 (5,36)	3 (2,63)
Acalabrutinib, n (%)	0	2 (3,57)	2 (1,75)
Zanubrutinib, n (%)	0	1 (1,79)	1 (0,88)
Nicht-kovalente BTKi, n (%)	0	4 (7,14)	4 (3,51)
Pirtobrutinib, n (%)	0	4 (7,14)	4 (3,51)
Chemotherapie, n (%)	2 (3,45)	2 (3,57)	4 (3,51)
Anti-CD20-Antikörper, n (%)	6 (10,34)	1 (1,79)	7 (6,14)
PI3K, n (%)	4 (6,90)	0	4 (3,51)
Immunmodulator, n (%)	0	1 (1,79)	1 (0,88)

<b>Postprogressionstherapie</b>	<b>Pirtobrutinib (N=58)</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup> (N=56)</b>	<b>Gesamt (N=114)</b>
BCL-2i, n (%)	0	1 (1,79)	1 (0,88)
Venetoclax, n (%)	0	1 (1,79)	1 (0,88)
CAR-T-Zell-Therapie, n (%)	2 (3,45)	1 (1,79)	3 (2,63)
Stammzelltransplantation, n (%)	0	1 (1,79)	1 (0,88)
Andere Systemische Therapien, n (%)	3 (5,17)	3 (5,36)	6 (5,26)

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Allo-SZT: Allogene Stammzelltransplantation; Auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BCL-2i: B-Cell-Lymphoma 2-Inhibitor; BTK(i): Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Mehrfachnennungen sind möglich, wenn Medikamente in Kombination eingesetzt werden.

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

Tabelle 4-14: Behandlungsdauer nach Behandlungsregimen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

	Pirtobrutinib	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>			
	(N=58)	IdelaR (N=44)		BendaR (N=12)	
	n (%)	Idelalisib n (%)	Rituximab n (%)	Bendamustin n (%)	Rituximab n (%)
Patienten mit mindestens einem Behandlungsregime <sup>b</sup>	58 (100,0)	44 (100,0)	44 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)
Anzahl erhaltener Behandlungszyklen: Pirtobrutinib oder Idelalisib <sup>b</sup>					
< 1 - 3 Zyklen erhalten	7 (12,1)	15 (34,1)	--	--	--
4 - 6 Zyklen erhalten	10 (17,2)	5 (11,4)	--	--	--
7 - 9 Zyklen erhalten	4 (6,9)	7 (15,9)	--	--	--
10 - 12 Zyklen erhalten	4 (6,9)	8 (18,2)	--	--	--
13 - 18 Zyklen erhalten	11 (19,0)	5 (11,4)	--	--	--
19 - 24 Zyklen erhalten	16 (27,6)	2 (4,5)	--	--	--
25 - 30 Zyklen erhalten	4 (6,9)	2 (4,5)	--	--	--
31 - 36 Zyklen erhalten	2 (3,4)	0	--	--	--
Anzahl erhaltener Behandlungszyklen: Bendamustin oder Rituximab <sup>c</sup>					
< 1 - 3 Zyklen erhalten	--	--	16 (36,4)	8 (66,7)	8 (66,7)
4 - 6 Zyklen erhalten	--	--	28 (63,6)	4 (33,3)	4 (33,3)
> 6 Zyklen erhalten	--	--	0	0	0
Dauer der Behandlung (Monate) <sup>d</sup>					
MW (SD)	12,85 (7,963)	7,38 (6,309)	4,18 (1,754)	2,70 (2,218)	2,82 (2,153)
Median (Q1; Q3)	13,49 (4,17; 19,61)	7,05 (2,17; 10,10)	5,03 (2,60; 5,52)	1,48 (0,95; 4,68)	2,35 (0,92; 4,65)
Min; Max	0,10; 29,37	0,92; 6,77	0,92; 6,77	0,95; 6,93	0,92; 6,90

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

	<b>Pirtobrutinib</b>	<b>Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup></b>			
	<b>(N=58)</b>	<b>IdelaR (N=44)</b>		<b>BendaR (N=12)</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>Idelalisib n (%)</b>	<b>Rituximab n (%)</b>	<b>Bendamustin n (%)</b>	<b>Rituximab n (%)</b>
<p>Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set</p> <p>BendaR: Bendamustin + Rituximab; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; Q1, Q3: 1./3. Quartil; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)</p> <p>a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.</p> <p>b: Anzahl Patienten mit mindestens einer Behandlung (partiell oder komplett)</p> <p>c: Mindestens eine initialisierte Behandlung (partiell oder komplett) wird als ein Behandlungszyklus gewertet.</p> <p>d: Dauer der Behandlung wird berechnet als (Tag der letzten Dosis – Tag der ersten Dosis + 1)/30.4375 für Pirtobrutinib und Idelalisib; Für Bendamustin und Rituximab wird die Dauer der Behandlung berechnet als (Tag der letzten Dosis – Tag der ersten Dosis + 28)/30.4375.</p>					

Im Pirtobrutinib-Arm waren 70% der Patienten männlich und zu 90% kaukasischer Abstammung. Im Vergleichsarm lag der Anteil an männlichen Patienten bei 64,5% und 83,9% waren kaukasischer Abstammung. Insgesamt stammten 66,7% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und 58,1% der Patienten im Vergleichsarm aus Europa und 21,7% bzw. 33,9% aus Nordamerika. Der Rest der Patienten stammte aus Asien und Australien. Das mediane Alter der Patienten lag im Pirtobrutinib-Arm bei 67 Jahren und im Vergleichsarm bei 67 Jahren und ein Großteil der Patienten, 40% im Pirtobrutinib-Arm und 38,7% im Vergleichsarm, waren im Alter zwischen 65 bis < 75 Jahren.

Insgesamt hatten 93,3% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und 93,6% der Patienten im Vergleichsarm eine CLL, der Anteil an SLL ist als vernachlässigbar klein anzusehen, so dass im Folgenden keine weitere Unterteilung vorgenommen wird. Der ECOG Performance Status lag bei 40,0% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und bei 40,3% der Patienten im Vergleichsarm bei 0 und bei 55,0% bzw. 56,5% der Patienten bei 1. Im Durchschnitt lagen bei Patienten im Pirtobrutinib-Arm 141,2 Monate zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn und im Vergleichsarm 134,7 Monate. Im Pirtobrutinib-Arm hatten 50,0% der Patienten und im Vergleichsarm 32,3% der Patienten einen Rai Status von IV und die Bulky-Disease war bei 43,3% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und bei 53,2% der Patienten im Vergleichsarm bei  $\geq 5$  cm. Bei 80,0% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und bei 64,5% der Patienten im Vergleichsarm lag das Beta2-Microglobulin bei  $> 3,5$  mg/L und 86,7% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm bzw. 75,8% der Patienten im Vergleichsarm waren Hochrisikopatienten. Es hatten insgesamt 50,0% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und 51,6% der Patienten im Vergleichsarm eine Chromosomenanomalie del(17p) und/oder TP53-Mutation. Insgesamt 46,7% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und 45,2% der Patienten im Vergleichsarm hatten einen komplexen Karyotyp. Basierend auf den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika wiesen Patienten im Pirtobrutinib-Arm eine etwas schlechtere Prognose auf als jene im Vergleichsarm.

Alle Patienten sowohl im Pirtobrutinib-Arm als auch im Vergleichsarm wurden mit einem BTKi und einem BCL-2-Inhibitor vorbehandelt. Bereits 75,0% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und 85,5% der Patienten im Vergleichsarm hatten eine Chemotherapie und 88,3% bzw. 85,5% eine Anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörper-Therapie. Eine chimäre Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zell-Therapie hatten weder die Patienten im Pirtobrutinib-Arm noch die Patienten im Vergleichsarm, während nur 5,0% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm eine Stammzelltransplantation hatten. Lediglich 8,3% der Patienten bzw. 6,5% der Patienten hatten eine andere systemische Therapie. Die Anzahl der vorherigen systemischen Therapien lag im Mittel bei 4,1 im Pirtobrutinib-Arm und bei 4,5 im Vergleichsarm und insgesamt 53,3% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und 69,4% der Patienten im Vergleichsarm hatten  $\geq 4$  vorherige systemische Therapien. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi waren Krankheitsprogress (71,7% vs. 80,7%) und der Großteil der Patienten hatte keine vorherige Strahlentherapie (96,7% vs. 93,6%). Insgesamt handelt es sich bei den Patienten der Studie CLL-321 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.

Im Pirtobrutinib-Arm erhielten sieben der elf Patienten, die einen Progress hatten, eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper und sechs Patienten eine PI3K Behandlung. Von den 14 Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes behandelt wurden und einen Progress hatten, erhielten fünf Patienten eine Behandlung mit Pirtobrutinib und vier Patienten eine andere systemische Therapie.

Die Behandlungsdauer im Pirtobrutinib-Arm lag im Durchschnitt bei 12,9 Monaten und war damit deutlich länger als im Vergleichsarm. Für den Vergleichsarm liegen die Behandlungsdauern getrennt für die einzelnen Bestandteile der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes vor. In der Kombination aus Idelalisib und Rituximab wurden Patienten im Mittel 7,4 Monate mit Idelalisib und 4,2 Monate mit Rituximab behandelt. Die Behandlung mit der Kombination aus Bendamustin und Rituximab erfolgte im Mittel für 2,7 Monate für Bendamustin und 2,8 Monate für Rituximab.

#### ***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Die wesentlichen demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patienten in der Studie CLL-321 stimmen mit der Zielpopulation der Patienten mit CLL in Deutschland überein. Die Patienten stammten fast ausschließlich aus westlichen Ländern mit ähnlichem Versorgungsstandard der CLL wie Deutschland (neben Deutschland u. a. Australien, Frankreich, Italien, Polen, USA, Vereinigtes Königreich) und erhielten leitliniengerechte Vortherapien. Bei den Patienten der Studie CLL-321 handelt es sich 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 Ergebnisse der Studie CLL-321 sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **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 4-15: 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			
CLL-321		Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte zentral mit Hilfe eines IWRS/IVRS im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach den Faktoren Vorliegen einer 17p-Del (Ja, Nein) und Vorbehandlung mit Venetoclax (Ja, Nein). Folglich wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist gewährleistet.

Da die Studie CLL-321 offen ist, sind sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt nicht verblindet. Dies wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene mitberücksichtigt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

#### 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Endpunkt
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>a</sup>
	Gesamtansprechraten (ORR) <sup>a</sup>
	Dauer des Therapieansprechens (DOR) <sup>a</sup>

Endpunktkategorie	Endpunkt
	Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT)
	Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der EORTC-Symptomskalen CLL/SLL-Symptome und Fatigue
	Gesundheitszustand anhand des PGIC, PGIS und der EQ-5D VAS
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Funktionsskalen und der Skalen für den Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30
<b>Sicherheit</b>	Gesamtrate der UE, zusätzlich differenziert nach SOC/PT
	Gesamtrate der SUE, zusätzlich differenziert nach SOC/PT
	Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), zusätzlich differenziert nach SOC/PT
	UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zusätzlich differenziert nach SOC/PT
	UESI: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutung</li> <li>• Blaue Flecken</li> <li>• Petechien und Purpura</li> <li>• Hämorrhagie</li> <li>• Anämie</li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Neutropenie</li> <li>• Infektionen (inklusive COVID-19)</li> <li>• Infektionen (exklusive COVID-19)</li> <li>• COVID-19</li> <li>• Vorhofflimmern oder Vorhofflattern</li> </ul>
<p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Gesamtansprechrare (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); 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; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur Folgebehandlung (Time to Next Treatment); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala a: Aufgrund der klinischen Relevanz supportiv dargestellt.</p>	

Tabelle 4-17: Beobachtungsdauern nach Endpunkten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Behandlung	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> (N=62)
<b>Beobachtungsdauer nach Endpunkten (in Monaten)</b>		
Gesamtüberleben Median [95%-KI] Q1-Q3	19,78 [17,71; 22,54] 15,44 - 24,18	19,22 [18,10; 23,36] 14,16 - 25,13
Progressionsfreies Überleben Median [95%-KI] Q1-Q3	16,79 [14,09; NE] 13,77 - 22,54	NE [11,10; NE] 9,03 - NE
Zeit bis zur Folgebehandlung Median [95%-KI] Q1-Q3	20,96 [18,23; 22,87] 16,95 - 24,05	20,24 [13,93; NE] 13,93 - 25,13
EORTC-QLQ-C30 Median (Min-Max) Q1-Q3	10,96 (0,03 - 27,56) 3,27 - 16,56	2,83 (0,03 - 24,87) 0,03 - 8,18
CLL/SLL Symptome Median (Min-Max) Q1-Q3	12,42 (0,95 - 27,56) 4,52 - 19,37	3,75 (0,03 - 24,87) 1,64 - 8,18
Fatigue Median (Min-Max) Q1-Q3	12,42 (0,95 - 27,56) 4,52 - 19,37	3,75 (0,03 - 24,87) 1,64 - 8,18
Körperliche Funktion Median (Min-Max) Q1-Q3	12,42 (0,95 - 27,56) 4,52 - 19,37	3,75 (0,03 - 24,87) 1,71 - 8,18
PGIS Median (Min-Max) Q1-Q3	12,58 (0,03 - 28,29) 3,78 - 18,40	3,75 (0,03 - 24,87) 1,77 - 9,00
PGIC Median (Min-Max) Q1-Q3	12,71 (1,38 - 28,29) 4,04 - 18,81	4,80 (0,53 - 24,87) 2,69 - 9,23
EQ-5D VAS Median (Min-Max) Q1-Q3	8,54 (0,03 - 27,56) 3,68 - 16,46	3,04 (0,03 - 24,87) 0,03 - 8,25
UE Median (Min-Max) Q1-Q3	13,88 (0,13 - 29,60) 5,39 - 19,68	5,31 (0,13 - 27,99) 2,63 - 9,97

Behandlung	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> (N=62)
<p>Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.</p> <p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; IRC: Unabhängiges Prüfungsausschuss (Independent Review Committee); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; Q1, Q3: 1./3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.</p> <p>Die Beobachtungsdauern für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Folgebehandlung wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensurierung geschätzt. Für alle anderen Endpunkte wurde eine deskriptive Statistik berechnet.</p> <p>Die Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte wurden für behandelte Patienten vom Tag der ersten Dosis bis zur letzten auswertbaren Messung bestimmt. Für Patienten ohne Beobachtung nach Beginn der Therapie wurde eine Dauer von 1 Tag angenommen. Für nicht behandelte Patienten wurden die Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte vom Tag der ersten auswertbaren Messung bis zur letzten auswertbaren Messung bestimmt.</p> <p>Die Beobachtungsdauer für UE wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus berechnet (letzter Behandlungstag+37, Tod, erste Folgetherapie, Studienabschluss, Datum des Datenschnitts).</p> <p>Die Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.</p> <p>Progressionsfreies Überleben basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungsausschuss (IRC).</p>		

Die Beobachtungsdauer der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben sowie Zeit bis zur Folgebehandlung lagen im Pirtobrutinib-Behandlungsarm im Median bei 19,78, 16,79 bzw. 20,96 Monaten. Bei der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes wurde das Gesamtüberleben im Median 19,22 Monate und die Zeit bis zur Folgebehandlung im Median 20,24 Monate beobachtet. Die mediane Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben wurde bei der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes nicht erreicht. Die medianen Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte lagen im Pirtobrutinib-Behandlungsarm bei 8,54 bis 12,71 Monaten und in der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes bei 3,04 bis 4,80 Monaten. UE wurden im Pirtobrutinib-Behandlungsarm im Median 13,88 Monate beobachtet, während sie 5,31 Monate im Behandlungsarm der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes beobachtet wurden. Die unterschiedlichen Beobachtungsdauern sind durch variierende Beobachtungsdauern zu erklären (vgl. Tabelle 4-14).

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 Verlaufsbeobachtungen 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.

#### **4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

*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 Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
CLL-321	<p>Das Gesamtüberleben, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, wurde in der Studie als sekundärer Endpunkt erhoben. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder nach Abbruch der Studie noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts, bzw. zum letzten erfassten Zeitpunkt, an dem sie am Leben waren, zensiert, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Patienten ohne bekanntem Überlebensstatus zum Datenschnitt wurde der letzte Tag genommen, an dem der Patient wissentlich am Leben war.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Das Gesamtüberleben wurde zu allen Studienvisiten bis zum Ende der Behandlung erhoben. Für Patienten ohne Crossover wurde das Gesamtüberleben in der Langzeitnachbeobachtung für 2 Jahre alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 4 Wochen) und ab dann alle 24 Wochen (<math>\pm</math> 4 Wochen) erhoben. Für Patienten mit Crossover wurde das Gesamtüberleben zum Tag 1 von jeweils Zyklus 1, Zyklus 4 und Zyklus 7 nach Wechsel, sowie ab dann alle 24 Wochen erhoben.</p> <p>Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Sensitivitätsanalyse: Es wurde eine Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben durchgeführt, bei der Patienten mit Behandlungswechsel nach Ermessen des Prüfarztes in den Pirtobrutinib-Arm zum Zeitpunkt des Crossover zensiert wurden.</p> <p>Population: Für die Analyse wurde die ITT (OS)-Population herangezogen. Die Analyse schließt den Crossover-Zeitraum ein.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web Response System (Interactive Web Response System); KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>	

*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 Gesamtüberleben 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
CLL-321	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Gesamtüberleben wird in der Studie CLL-321 als sekundärer Endpunkt erhoben. Bei der Studie CLL-321 handelt es sich um eine offene Studie, der Endpunkterheber war demnach nicht verblindet. Da Todesfälle objektive Ereignisse sind, führt dies nicht zur Erhöhung des Verzerrungspotentials. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (47) oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben 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 Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Gesamtüberleben</b>					
ITT	26/60 (43,3)	26,3 [15,97; 29,67]	19/62 (30,6)	NE [28,02; NE]	1,39 [0,77; 2,52] 0,279

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.					

In der ITT-Population zeigte sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Pirtobrutinib und der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (HR [95%-KI]: 1,39 [0,77; 2,52]; p=0,279). Das mediane Gesamtüberleben lag im Pirtobrutinib-Arm bei 26,3 Monaten und war in der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes noch nicht erreicht.

Die Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten mit Behandlungswechsel zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert wurden, bestätigt das Ergebnis der ITT-Analyse. Die zugehörigen Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

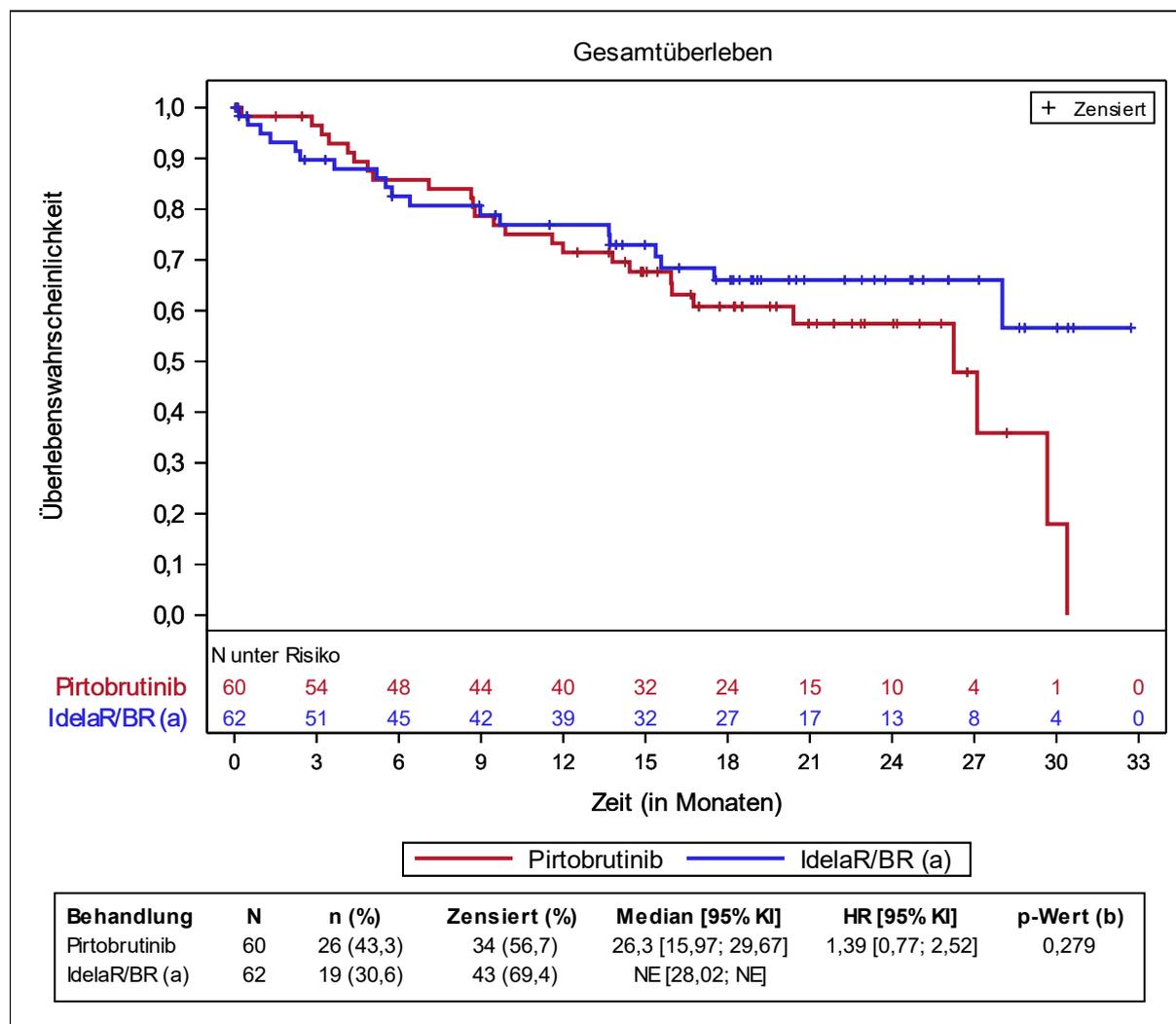


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet (CLL) nur eine relevante RCT (Studie CLL-321) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

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.

#### 4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
CLL-321	<p>Das durch das IRC bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression nach den iwCLL 2018-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache in der Abwesenheit einer dokumentierten PD.</p> <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde zum Zeitpunkt des Screenings, zu Tag 1 des Zyklus 1 (<math>\pm 7</math> Tage) und ab dann alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) während der Behandlung erhoben. Zu Ende der Behandlung (End of Treatment, EOT) fand eine weitere Erhebung statt, falls die letzte Messung vor mehr als 2 Wochen stattfand und noch keine PD vorlag. Für Patienten mit Behandlungsende ohne gemessener PD wurde das progressionsfreie Überleben in der Langzeitnachbeobachtung bis zu 2 Jahre alle 12 Wochen (<math>\pm 4</math> Wochen) und ab dann alle 24 Wochen (<math>\pm 4</math> Wochen) erhoben.</p> <p>Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Aufgrund der klinischen Relevanz für eine zielgerichtete Therapie wird das progressionsfreie Überleben supportiv dargestellt, jedoch nicht zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Population:</p> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Ergebnisse ab dem Crossover-Zeitraum wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.</p>
<p>EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); ITT: Intention to Treat; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</p>	

*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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben 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
CLL-321	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das durch das IRC bestimmte progressionsfreie Überleben ist primärer Endpunkt der Studie CLL-321. Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet, da die Krankheitsbeurteilung anhand der prädefinierten iwCLL 2018-Kriterien von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (47) oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>					
ITT	41/60 (68,3)	11,4 [8,48; 16,53]	45/62 (72,6)	8,2 [4,47; 9,92]	0,48 [0,30; 0,75] <0,001
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Progressionsfreies Überleben basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC).					

In der ITT-Population zeigte sich für das progressionsfreie Überleben 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 reduzierte sich unter Pirtobrutinib um 52%. Das mediane progressionsfreie Überleben war im Pirtobrutinib-Arm mit 11,4 Monaten ca. 3,2 Monate länger als unter Therapie nach Ermessen des Prüfarztes im Vergleichsarm (8,2 Monate).

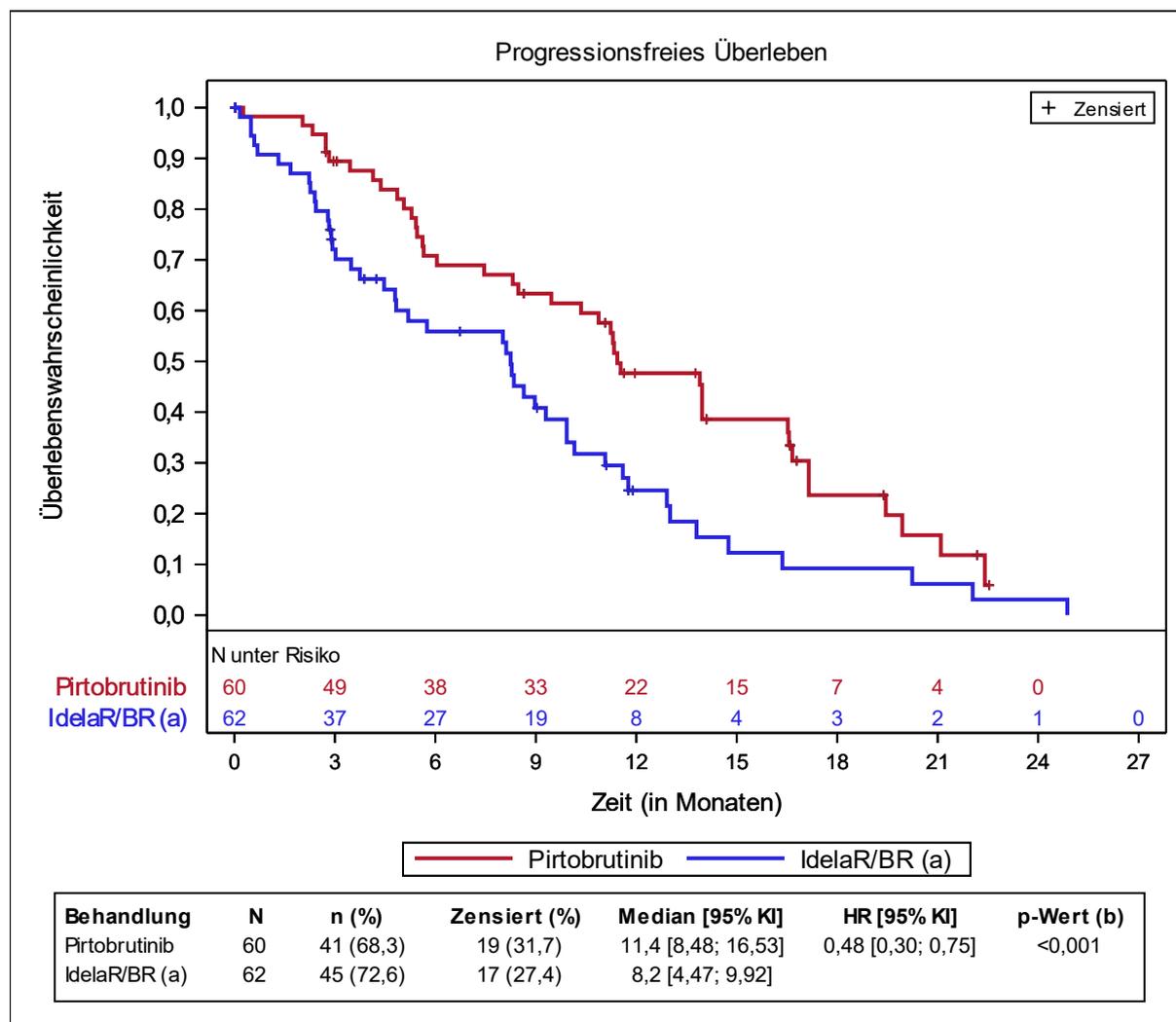


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Plot für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IRC: Unabhängiges Prüfungskomitee (Independent Review Committee);

ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Progressionsfreies Überleben basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC).

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet (CLL) nur eine relevante RCT (Studie CLL-321) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

#### 4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
CLL-321	<p>Der Endpunkt Tumoransprechen wurden anhand folgender Operationalisierungen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrates, definiert als die Anzahl an Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (nach IRC) ein CR, CRi, nPR oder PR (getrennt nach den Kategorien PR-L eingeschlossen und PR-L ausgenommen) vor oder zu Beginn einer anschließenden Krebstherapie erreicht haben, geteilt durch die Anzahl aller auf die beiden Behandlungsarme randomisierten Patienten</li> <li>• Dauer des Therapieansprechens, für Patienten mit Ansprechen definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zum ersten Datum der Dokumentation einer PD per iwCLL 2018-Kriterien oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache in Abwesenheit einer dokumentierten PD</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Tumoransprechen wurde zum Zeitpunkt des Screenings, zu Tag 1 des Zyklus 1 (<math>\pm 7</math> Tage) und ab dann alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) während der Behandlung erhoben. Zum EOT fand eine weitere Erhebung statt, falls die letzte Messung vor mehr als 2 Wochen stattfand und noch keine PD vorlag. Für Patienten mit Behandlungsende ohne gemessener PD wurde Tumoransprechen in der Langzeitnachbeobachtung bis zu 2 Jahre alle 12 Wochen (<math>\pm 4</math> Wochen) und ab dann alle 24 Wochen (<math>\pm 4</math> Wochen) erhoben.</p> <p>Weitere Details zur Operationalisierung von Tumoransprechen (Gesamtansprechrates und Dauer des Therapieansprechens) finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Aufgrund der klinischen Relevanz für eine zielgerichtete Therapie wird das Tumoransprechen supportiv dargestellt, jedoch nicht zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Ergebnisse ab dem Crossover-Zeitraum wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.</p>
<p>CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRi: CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CR with Incomplete Hematologic Recovery); EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment); IRC: Unabhängiges Prüfungsausschuss (Independent Review Committee); ITT: Intention to Treat; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; nPR: Noduläres partielles Ansprechen (Nodular Partial Response); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive</p>	

Studie	Operationalisierung
	Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); PR-L: Partielle Remission mit Lymphozytose (Partial Response with Lymphocytosis)

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen 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
CLL-321	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Tumoransprechen in der Studie CLL-321 wurde mittels Gesamtansprechrates und Dauer des Therapieansprechens ausgewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet, da die Krankheitsbeurteilung anhand der prädefinierten iwCLL 2018-Kriterien von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (47) oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>	Pirtobrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	RR <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Gesamtansprechrates</b>					
ITT	28/60 (46,7)	19/62 (30,6)	1,52 [0,96; 2,42] 0,071	1,98 [0,94; 4,15] 0,071	16,02 [-1,04; 33,08] 0,071
<b>Gesamtansprechrates (einschließlich partieller Remission mit Lymphozytose)</b>					
ITT	31/60 (51,7)	20/62 (32,3)	1,60 [1,04; 2,48] 0,031	2,24 [1,08; 4,68] 0,031	19,41 [2,22; 36,59] 0,031
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; RR: Relatives Risiko					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: OR, RR und RD wurden von einer 4-Felder-Tafel geschätzt.					
c: 2-seitiger p-Wert basierend auf dem CMH-Test, mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable.					
Das Ansprechen basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC) gemäß den iwCLL 2018 Ansprechriterien.					

In der ITT-Population zeigte sich für die Gesamtansprechrates unter Ausschluss von Patienten mit partieller Remission mit Lymphozytose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Pirtobrutinib und der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (RR [95%-KI]: 1,52 [0,96; 2,42]; p=0,071).

In der ITT-Population zeigte sich für die Gesamtansprechrates unter Einschluss von Patienten mit partieller Remission mit Lymphozytose ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib (RR [95%-KI]: 1,60 [1,04; 2,48]; p=0,031).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Dauer des Ansprechens</b>					
ITT	19/31 (61,3)	11,1 [8,57; 14,09]	16/20 (80,0)	10,0 [5,55; 13,57]	0,61 [0,29; 1,28] 0,189

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: In Monaten.

c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Das Ansprechen basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC) gemäß den iwCLL 2018 Ansprechkriterien.

Partielle Remission mit gleichzeitiger Lymphozytose wird als Ansprechen gewertet.

In der ITT-Population zeigte sich für die Dauer des Ansprechens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Pirtobrutinib und der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (HR [95%-KI]: 0,61 [0,29; 1,28]; p=0,189).

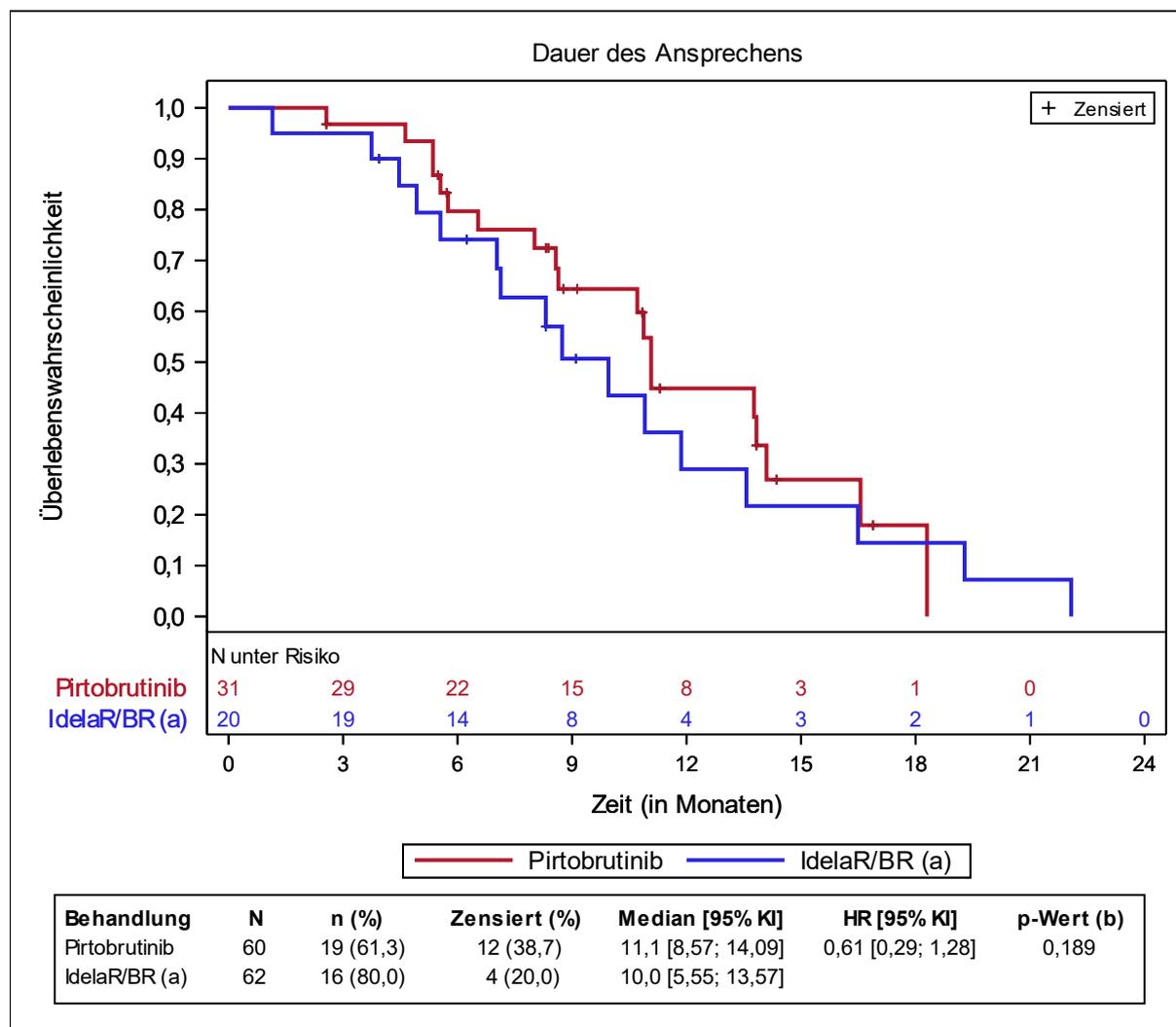


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Plot für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; IRC: Unabhängiges Prüfungsausschuss (Independent Review Committee); HR: Hazard Ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab;

ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Das Ansprechen basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungsausschuss (IRC) gemäß den iwCLL 2018 Ansprechkriterien.

Partielle Remission mit gleichzeitiger Lymphozytose wird als Ansprechen gewertet.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet (CLL) nur eine relevante RCT (Studie CLL-321) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

#### 4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur Folgebehandlung – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgebehandlung

Studie	Operationalisierung
CLL-321	<p>Die Zeit bis zur Folgebehandlung wurde definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Beginns einer anschließenden Krebstherapie für CLL/SLL oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst aufgetreten ist. Der Behandlungswechsel in den Pirtobrutinib-Arm für Patienten, die ursprünglich für die Therapie nach Ermessen des Prüfarztes randomisiert wurden, wurde ebenso als definierende Folgetherapie gewertet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die Zeit bis zur Folgebehandlung wurde zu allen Studienvisiten bis zum Ende der Behandlung und anschließend in der Langzeitnachbeobachtung bis zu 2 Jahre alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 4 Wochen) und ab dann alle 24 Wochen (<math>\pm</math> 4 Wochen) erhoben.</p> <p>Weitere Details zur Operationalisierung der Zeit bis zur Folgebehandlung finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Ergebnisse ab dem Crossover-Zeitraum wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.</p>
<p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ITT: Intention to Treat; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)</p>	

*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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgebehandlung 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
CLL-321	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (47) oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potenziell hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zur Folgebehandlung</b>					
ITT	31/60 (51,7)	20,0 [11,99; NE]	46/62 (74,2)	9,0 [4,80; 11,14]	0,38 [0,24; 0,62] <0,001
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

In der ITT-Population zeigte sich für die Zeit bis zur Folgebehandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-KI]: 0,38 [0,24; 0,62];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur Folgebehandlung war im Pirtobrutinib-Arm mit 20,0 Monaten um ca. 11,0 Monate länger als unter der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (9,0 Monate).

Das Risiko, nach Beendigung oder Abbruch der Behandlung mit Pirtobrutinib bzw. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes eine weitere Antitumorthherapie anzufangen, war in der Population B der Studie CLL-321 unter der Behandlung mit Pirtobrutinib im Vergleich zur Therapie nach Ermessen des Prüfarztes um über die Hälfte reduziert. Die Hauptgründe, warum die Behandlung beendet oder abgebrochen wurde, waren dabei Krankheitsprogression, UE oder Todesfälle sowie Entscheidungen des Prüfarztes (vgl. Tabelle zur Patientendisposition in Anhang 4-G).

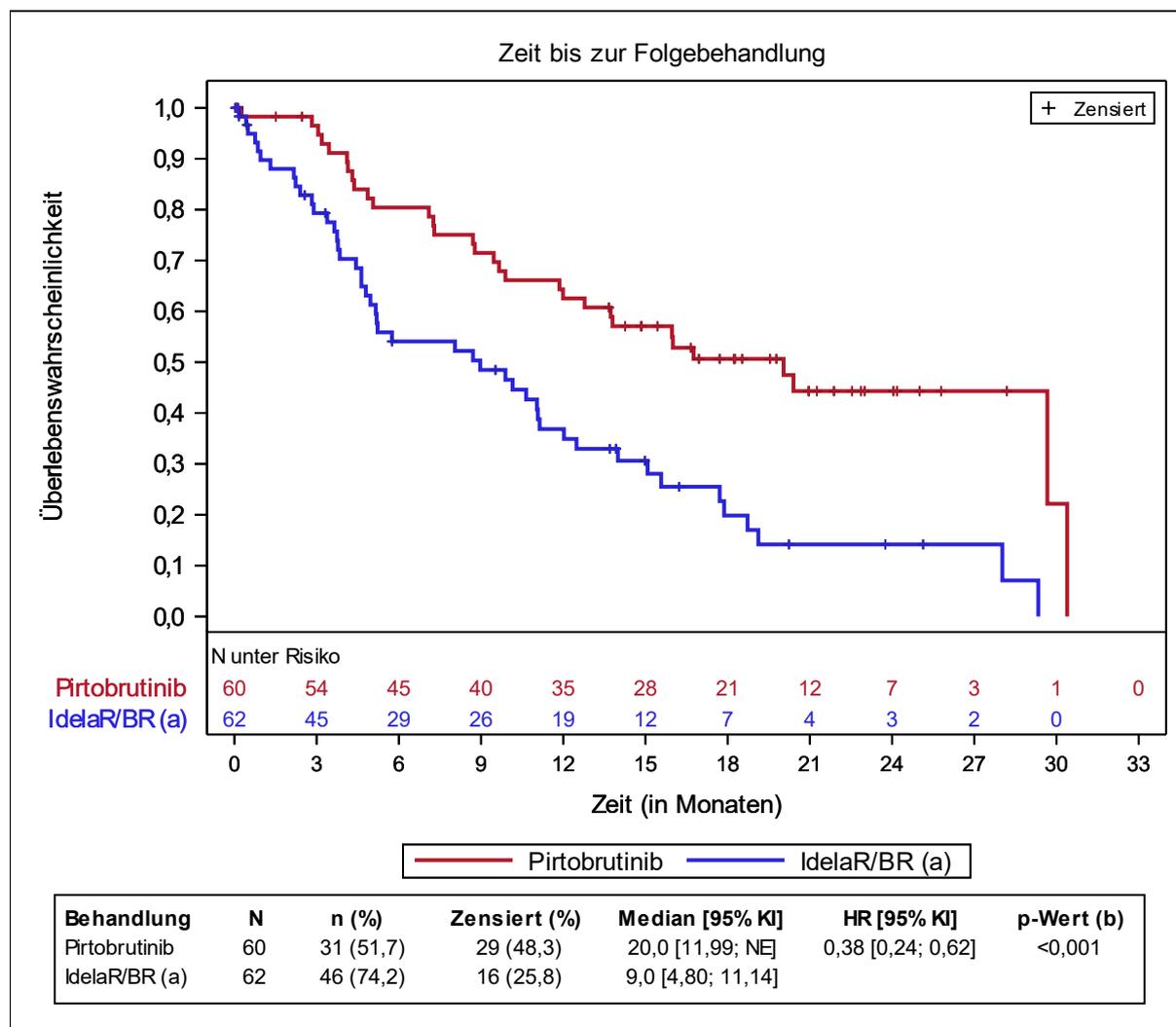


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet (CLL) nur eine relevante RCT (Studie CLL-321) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

#### 4.3.1.3.1.5 Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
CLL-321	<p>Für den Endpunkt Symptomatik wurden folgende Skalen aus patientenberichteten Fragebögen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30: die acht Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz</li> <li>• EORTC Item Library - Symptomskalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CLL/SLL-Symptomscore</li> <li>○ Fatigue-Score</li> </ul> </li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Zu Tag 1 des Zyklus 1 wurde der gesamte EORTC QLQ-C30 erhoben, inklusive der zusätzlichen Items aus der Item Library zur Bildung der Symptomskalen für CLL/SLL-Symptome und Fatigue. Anschließend erfolgte alle 4 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) die Erhebung der Symptomskalen für CLL/SLL-Symptome und Fatigue. Alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) wurde der gesamte EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben, zu diesen Zeitpunkten erfolgte lediglich die Erhebung der supplementären Items für die Symptomskalen, um Überschneidungen in der Erhebung zu vermeiden. Die Erhebung endete mit der Visite zum Therapieende und, sofern vorhanden, dem SFU.</p> <p>Statistisches Modell: Es werden Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte durchgeführt. Abweichend vom SAP wird Tod dabei als Zensierungsgrund definiert und alle verfügbaren Daten, einschließlich des SFU, werden verwendet. Weitere Details zu Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30, CLL/SLL Symptomscore sowie dem Fatigue Score werden Rücklaufquoten separat berechnet. Diese sind definiert als der Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten zur jeweiligen Visite erwartet wurden. Letztere sind gemäß Definition diejenigen, die zum Zeitpunkt der Visite am Leben waren, keine vorangegangene Visite zum Behandlungsende absolviert hatten und eine entsprechend lange Beobachtung bis zum Database Lock erreicht hatten.</p>

Studie	Operationalisierung
	Supportiv wurden zudem die deskriptiven Analysen zu den Werten und dem Verlauf pro Visite durchgeführt. Diese finden sich in Anhang 4-G.  Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Ergebnisse ab dem Crossover-Zeitraum wurden nicht erhoben und in die Analysen eingeschlossen.
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; SAP: Statistischer Analyseplan; SFU: Sicherheits-Follow-up; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik 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
CLL-321	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt war der Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie CLL/SLL Symptome und Fatigue (basierend auf EORTC Item Listen) lagen im Pirtobrutinib-Behandlungsarm (mit Ausnahme von Woche 33) bis Woche 37 über 70%. Im Behandlungsarm der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes wurden 70% bis Woche 21 geringfügig in Woche 13 unterschritten. In den folgenden Zeitpunkten sank die Zahl der beantworteten Fragebögen, weshalb ein potenzielles Verzerrungspotential besteht (vgl. Tabelle 4-33,

Tabelle 4-34 sowie Tabelle 4-35). Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (47) oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potenziell hoch eingestuft.

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
<b>Rücklaufquote<sup>b</sup> pro geplanter Visite</b>		
Baseline <sup>c</sup>	44/59 (74,6)	45/56 (80,4)
Woche 13	41/51 (80,4)	25/38 (65,8)
Woche 25	36/41 (87,8)	17/25 (68,0)
Woche 37	29/38 (76,3)	13/18 (72,2)
Woche 49	24/34 (70,6)	6/9 (66,7)
Woche 61	20/28 (71,4)	4/5 (80,0)
Woche 73	19/24 (79,2)	4/4 (100,0)
Woche 85	11/15 (73,3)	2/2 (100,0)
Woche 97	5/9 (55,6)	2/2 (100,0)
Woche 109	2/3 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 121	1/2 (50,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	7/39 (17,9)	10/54 (18,5)
Safety Follow-up	3/14 (21,4)	1/27 (3,7)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl an Patienten, von denen Daten erwartet werden; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite, bezogen auf die Patienten in der Studie. c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung, und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (CLL/SLL Symptome basierend auf EORTC Item Listen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
<b>Rücklaufquote<sup>b</sup> pro geplanter Visite</b>		
Baseline <sup>c</sup>	44/59 (74,6)	45/56 (80,4)
Woche 5	44/56 (78,6)	36/49 (73,5)
Woche 9	40/55 (72,7)	34/47 (72,3)
Woche 13	44/51 (86,3)	26/38 (68,4)
Woche 17	34/46 (73,9)	26/31 (83,9)
Woche 21	32/44 (72,7)	22/30 (73,3)
Woche 25	37/41 (90,2)	17/25 (68,0)
Woche 29	31/41 (75,6)	13/23 (56,5)
Woche 33	25/39 (64,1)	10/21 (47,6)
Woche 37	30/38 (78,9)	13/18 (72,2)
Woche 41	25/37 (67,6)	6/13 (46,2)
Woche 45	23/36 (63,9)	4/10 (40,0)
Woche 49	25/34 (73,5)	6/9 (66,7)
Woche 53	22/34 (64,7)	4/9 (44,4)
Woche 57	20/30 (66,7)	4/9 (44,4)
Woche 61	20/28 (71,4)	4/5 (80,0)
Woche 65	19/27 (70,4)	1/4 (25,0)
Woche 69	16/24 (66,7)	1/4 (25,0)
Woche 73	19/24 (79,2)	4/4 (100,0)
Woche 77	13/20 (65,0)	3/4 (75,0)
Woche 81	8/16 (50,0)	2/3 (66,7)
Woche 85	11/15 (73,3)	2/2 (100,0)
Woche 89	7/12 (58,3)	1/2 (50,0)
Woche 93	7/10 (70,0)	1/2 (50,0)
Woche 97	5/9 (55,6)	2/2 (100,0)
Woche 101	5/6 (83,3)	2/2 (100,0)
Woche 105	4/6 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 109	2/3 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 113	2/2 (100,0)	0/1 (0,0)
Woche 117	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
Woche 121	1/2 (50,0)	0
Woche 125	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	9/39 (23,1)	11/54 (20,4)
Safety Follow-up	5/14 (35,7)	5/27 (18,5)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl an Patienten, von denen Daten erwartet werden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma) a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite, an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung, und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (Fatigue basierend auf EORTC Item Listen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
<b>Rücklaufquote<sup>b</sup> pro geplanter Visite</b>		
Baseline <sup>c</sup>	44/59 (74,6)	45/56 (80,4)
Woche 5	44/56 (78,6)	36/49 (73,5)
Woche 9	40/55 (72,7)	34/47 (72,3)
Woche 13	44/51 (86,3)	26/38 (68,4)
Woche 17	34/46 (73,9)	26/31 (83,9)
Woche 21	32/44 (72,7)	22/30 (73,3)
Woche 25	37/41 (90,2)	17/25 (68,0)
Woche 29	31/41 (75,6)	13/23 (56,5)
Woche 33	25/39 (64,1)	10/21 (47,6)
Woche 37	30/38 (78,9)	13/18 (72,2)
Woche 41	25/37 (67,6)	6/13 (46,2)
Woche 45	23/36 (63,9)	4/10 (40,0)
Woche 49	25/34 (73,5)	6/9 (66,7)
Woche 53	22/34 (64,7)	4/9 (44,4)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
Woche 57	20/30 (66,7)	4/9 (44,4)
Woche 61	20/28 (71,4)	4/5 (80,0)
Woche 65	19/27 (70,4)	1/4 (25,0)
Woche 69	16/24 (66,7)	1/4 (25,0)
Woche 73	19/24 (79,2)	4/4 (100,0)
Woche 77	13/20 (65,0)	3/4 (75,0)
Woche 81	8/16 (50,0)	2/3 (66,7)
Woche 85	11/15 (73,3)	2/2 (100,0)
Woche 89	7/12 (58,3)	1/2 (50,0)
Woche 93	7/10 (70,0)	1/2 (50,0)
Woche 97	5/9 (55,6)	2/2 (100,0)
Woche 101	5/6 (83,3)	2/2 (100,0)
Woche 105	4/6 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 109	2/3 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 113	2/2 (100,0)	0/1 (0,0)
Woche 117	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
Woche 121	1/2 (50,0)	0
Woche 125	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	9/39 (23,1)	11/54 (20,4)
Safety Follow-up	5/14 (35,7)	5/27 (18,5)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl an Patienten, von denen Daten erwartet werden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite, an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.

c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung, und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Appetitlosigkeit</b>					
ITT	8/56 (14,3)	NE [21,88; NE]	10/51 (19,6)	16,6 [5,55; NE]	0,52 [0,20; 1,34] 0,164
<b>Diarrhö</b>					
ITT	11/56 (19,6)	22,1 [13,73; NE]	14/51 (27,5)	5,7 [5,52; 16,56]	0,28 [0,12; 0,69] 0,003
<b>Dyspnoe</b>					
ITT	9/56 (16,1)	NE [16,39; NE]	10/51 (19,6)	NE [3,02; NE]	0,36 [0,13; 1,01] 0,045
<b>Fatigue</b>					
ITT	15/56 (26,8)	16,6 [11,14; NE]	14/51 (27,5)	5,7 [2,83; NE]	0,51 [0,23; 1,11] 0,085
<b>Verstopfung</b>					
ITT	7/56 (12,5)	NE [16,66; NE]	5/51 (9,8)	NE [11,04; NE]	0,61 [0,17; 2,22] 0,437
<b>Schlaflosigkeit</b>					
ITT	12/56 (21,4)	24,6 [13,70; NE]	6/51 (11,8)	16,6 [11,30; NE]	1,11 [0,40; 3,13] 0,833
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>					
ITT	9/56 (16,1)	24,6 [16,39; NE]	7/51 (13,7)	NE [8,28; NE]	0,75 [0,27; 2,07] 0,580
<b>Schmerz</b>					
ITT	18/56 (32,1)	16,6 [5,59; NE]	8/51 (15,7)	16,6 [11,04; NE]	1,59 [0,68; 3,73] 0,289

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

In der ITT-Population zeigte sich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) in der Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-KI]: 0,28 [0,12; 0,69],  $p=0,003$ ). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) lag im Pirtobrutinib-Arm bei 22,1 Monaten und in der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes bei 5,7 Monaten.

In der ITT-Population zeigte sich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) in der Skala Dyspnoe ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-KI]: 0,36 [0,13; 1,01],  $p=0,045$ ). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Die Kaplan-Meier Plots für die Skalen Diarrhö und Dyspnoe werden im Folgenden dargestellt. Des Weiteren wird die Gesamtheit aller Kaplan-Meier Plots für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in Anhang 4-G dargestellt.

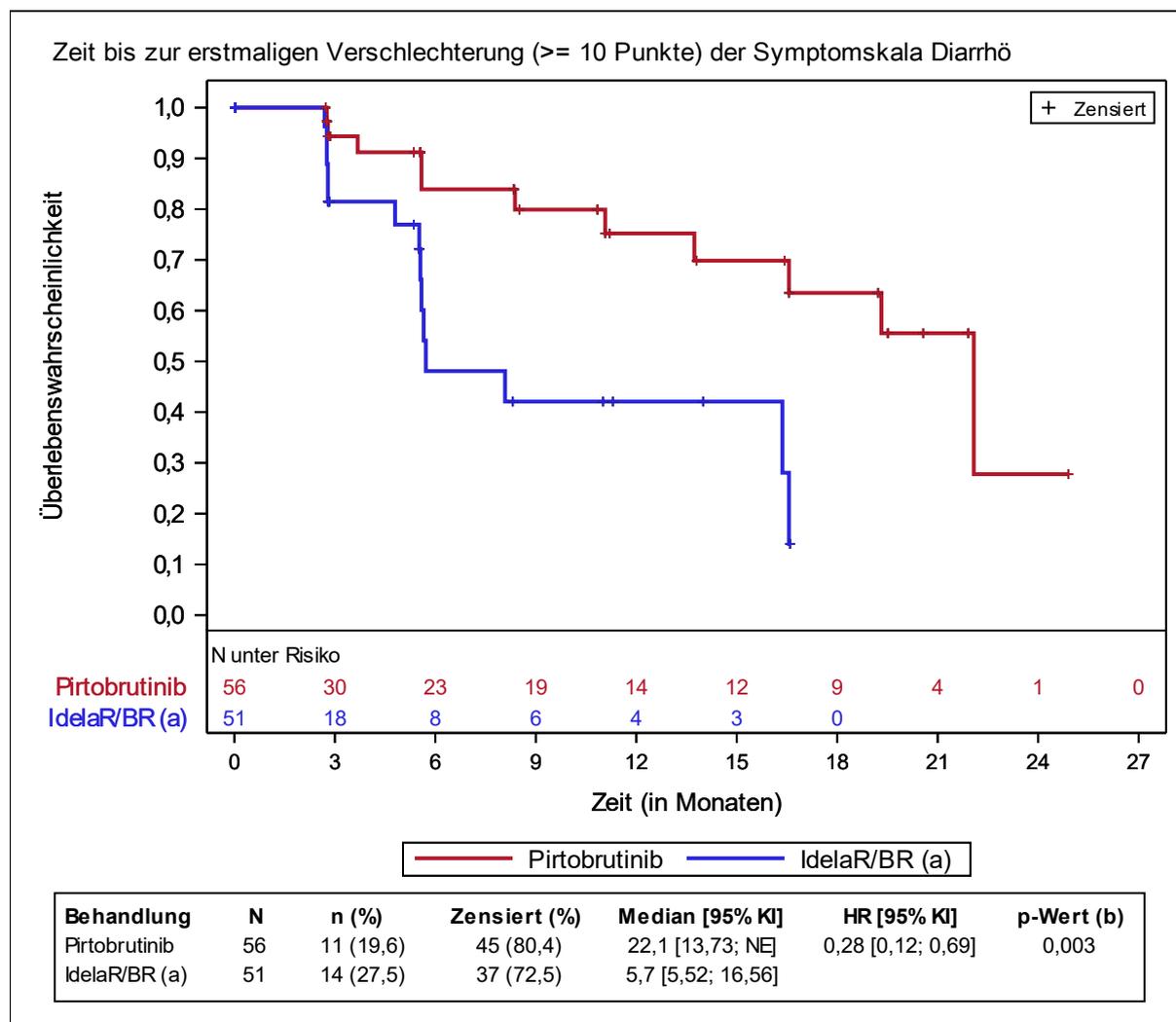


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

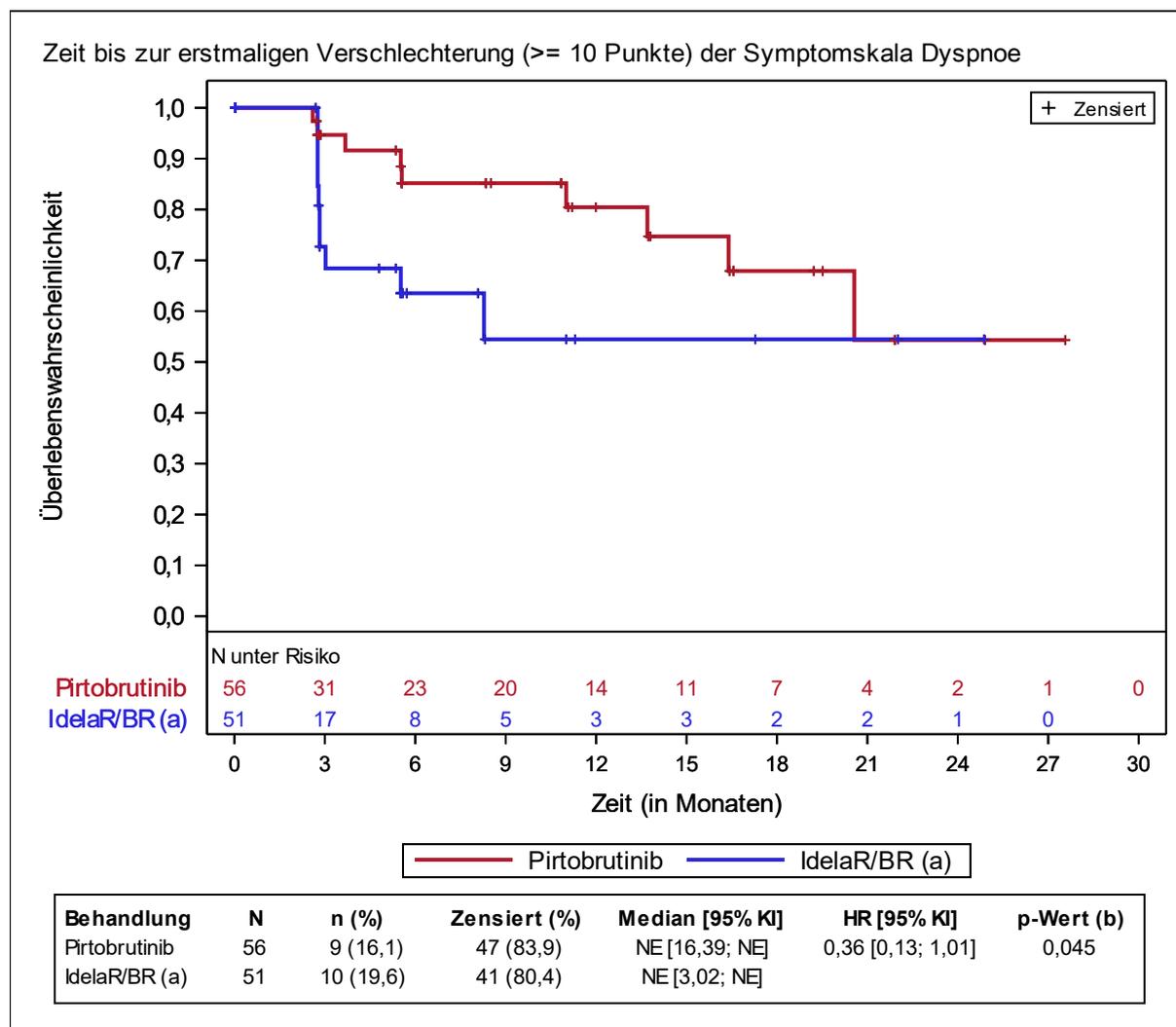


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Symptomskalen basierend auf EORTC Item Listen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>CLL/SLL Symptome</b>					
ITT	12/56 (21,4)	24,6 [14,75; NE]	7/54 (13,0)	NE [NE; NE]	1,06 [0,41; 2,75] 0,916
<b>Fatigue</b>					
ITT	17/56 (30,4)	24,6 [11,76; NE]	9/54 (16,7)	NE [4,80; NE]	1,25 [0,54; 2,89] 0,602
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

In der ITT-Population zeigten sich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) für die Symptomskalen der EORTC Item Listen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsrmen.

Die Kaplan-Meier Plots für die Symptomskalen zu CLL/SLL Symptomen sowie Fatigue basierend auf EORTC Item Listen werden in Anhang 4-G dargestellt.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet (CLL) nur eine relevante RCT (Studie CLL-321) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

#### 4.3.1.3.1.6 Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
CLL-321	<p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurden folgende patientenberichtete Fragebögen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PGIS (Patient Global Impression of Severity)</li> <li>• PGIC (Patient Global Impression of Change)</li> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Die PGIS wurde an Tag 1 des Zyklus 1 erhoben, ab dann alle 4 Wochen sowie zum EOT und SFU. Die PGIC wurde alle 4 Wochen erhoben sowie zum EOT und SFU. Die EQ-5D VAS wurde an Tag 1 des Zyklus 1 und ab dann alle 12 Wochen erhoben sowie zum EOT und SFU.</p> <p>Statistisches Modell:</p> <p>Es wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die PGIS wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung betrachtet. Eine erstmalige Verschlechterung war erreicht, sobald sich der Baseline-Wert auf der 5-stufigen Skala von Stufe 0 („keine Symptome“) bis Stufe 4 („sehr schwere Symptome“) erhöhte.</li> <li>• Für die PGIC wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung betrachtet. Eine erstmalige Verschlechterung war erreicht, sobald sich der Baseline-Wert der 5-stufigen Skala auf Stufe 4 („ein bisschen schlechter“) oder auf Stufe 5 („viel schlechter“) erhöhte.</li> <li>• Für die EQ-5D VAS wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung betrachtet. Eine erstmalige Verschlechterung war erreicht, sobald eine Abnahme um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline gemessen wurde.</li> </ul> <p>Abweichend vom SAP wurde Tod dabei als Zensierungsgrund definiert und alle verfügbaren Daten, einschließlich des SFU, wurden verwendet.</p> <p>Weitere Details zu Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Patientenfragebögen PGIS, PGIC sowie EQ 5D VAS werden Rücklaufquoten separat berechnet. Diese sind definiert als der Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten zur jeweiligen Visite erwartet wurden. Letztere sind gemäß Definition diejenigen, die zum Zeitpunkt der Visite am Leben waren, keine vorangegangene Visite zum Behandlungsende absolviert hatten und eine entsprechend lange Beobachtung bis zum Database Lock erreicht hatten.</p> <p>Supportiv wurden zudem die deskriptiven Analysen zu den Werten und dem Verlauf pro Visite durchgeführt. Diese finden sich in Anhang 4-G.</p>

Studie	Operationalisierung
	Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Ergebnisse ab dem Crossover-Zeitraum wurden nicht erhoben und in die Analysen eingeschlossen.
EOT: Ende der Behandlung (End of Treatment); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SAP: Statistischer Analyseplan; SFU: Sicherheits-Follow-up; VAS: Visuelle Analogskala	

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand 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
CLL-321	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen PGIS, PGIC und EQ-5D VAS lagen im Pirtobrutinib-Behandlungsarm (mit Ausnahme von Woche 33) bis Woche 37 bei über 70%. Im Behandlungsarm der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes lagen die Rücklaufquoten bis Woche 25 nur knapp unter 70%. In den folgenden Zeitpunkten sank die Zahl der beantworteten Fragebögen, weshalb ein potenzielles Verzerrungspotential besteht (vgl. Tabelle 4-40, Tabelle 4-41 sowie Tabelle 4-42). Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (47) oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potenziell hoch eingestuft.

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (PGIS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
<b>Rücklaufquote<sup>b</sup> pro geplanter Visite</b>		
Baseline <sup>c</sup>	43/59 (72,9)	44/56 (78,6)
Woche 5	44/56 (78,6)	36/49 (73,5)
Woche 9	40/55 (72,7)	34/47 (72,3)
Woche 13	42/51 (82,4)	24/38 (63,2)
Woche 17	34/46 (73,9)	26/31 (83,9)
Woche 21	32/44 (72,7)	22/30 (73,3)
Woche 25	36/41 (87,8)	17/25 (68,0)
Woche 29	31/41 (75,6)	13/23 (56,5)
Woche 33	25/39 (64,1)	10/21 (47,6)
Woche 37	28/38 (73,7)	13/18 (72,2)
Woche 41	23/37 (62,2)	6/13 (46,2)
Woche 45	21/36 (58,3)	4/10 (40,0)
Woche 49	24/34 (70,6)	6/9 (66,7)
Woche 53	21/34 (61,8)	3/9 (33,3)
Woche 57	20/30 (66,7)	4/9 (44,4)
Woche 61	18/28 (64,3)	4/5 (80,0)
Woche 65	19/27 (70,4)	1/4 (25,0)
Woche 69	15/24 (62,5)	1/4 (25,0)
Woche 73	18/24 (75,0)	4/4 (100,0)
Woche 77	13/20 (65,0)	3/4 (75,0)
Woche 81	7/16 (43,8)	2/3 (66,7)
Woche 85	11/15 (73,3)	2/2 (100,0)
Woche 89	6/12 (50,0)	1/2 (50,0)
Woche 93	7/10 (70,0)	1/2 (50,0)
Woche 97	4/9 (44,4)	2/2 (100,0)
Woche 101	5/6 (83,3)	2/2 (100,0)
Woche 105	3/6 (50,0)	1/2 (50,0)
Woche 109	2/3 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 113	2/2 (100,0)	0/1 (0,0)
Woche 117	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
Woche 121	1/2 (50,0)	0

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
Woche 125	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	8/39 (20,5)	11/54 (20,4)
Safety Follow-up	11/14 (78,6)	12/27 (44,4)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl an Patienten, von denen Daten erwartet werden; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite, an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung, und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (PGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
<b>Rücklaufquote<sup>b</sup> pro geplanter Visite</b>		
Woche 5	40/56 (71,4)	35/49 (71,4)
Woche 9	39/55 (70,9)	34/47 (72,3)
Woche 13	42/51 (82,4)	24/38 (63,2)
Woche 17	34/46 (73,9)	26/31 (83,9)
Woche 21	32/44 (72,7)	22/30 (73,3)
Woche 25	35/41 (85,4)	17/25 (68,0)
Woche 29	31/41 (75,6)	13/23 (56,5)
Woche 33	25/39 (64,1)	10/21 (47,6)
Woche 37	28/38 (73,7)	12/18 (66,7)
Woche 41	23/37 (62,2)	6/13 (46,2)
Woche 45	21/36 (58,3)	4/10 (40,0)
Woche 49	23/34 (67,6)	6/9 (66,7)
Woche 53	21/34 (61,8)	3/9 (33,3)
Woche 57	20/30 (66,7)	4/9 (44,4)
Woche 61	18/28 (64,3)	4/5 (80,0)
Woche 65	19/27 (70,4)	1/4 (25,0)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
Woche 69	15/24 (62,5)	1/4 (25,0)
Woche 73	18/24 (75,0)	4/4 (100,0)
Woche 77	13/20 (65,0)	3/4 (75,0)
Woche 81	7/16 (43,8)	2/3 (66,7)
Woche 85	11/15 (73,3)	2/2 (100,0)
Woche 89	6/12 (50,0)	1/2 (50,0)
Woche 93	7/10 (70,0)	1/2 (50,0)
Woche 97	4/9 (44,4)	2/2 (100,0)
Woche 101	5/6 (83,3)	2/2 (100,0)
Woche 105	3/6 (50,0)	1/2 (50,0)
Woche 109	2/3 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 113	2/2 (100,0)	0/1 (0,0)
Woche 117	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)
Woche 121	1/2 (50,0)	0
Woche 125	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	7/39 (17,9)	11/54 (20,4)
Safety Follow-up	11/14 (78,6)	12/27 (44,4)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl an Patienten, von denen Daten erwartet werden; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite, an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
<b>Rücklaufquote<sup>b</sup> pro geplanter Visite</b>		
Baseline <sup>c</sup>	42/59 (71,2)	43/56 (76,8)
Woche 13	39/51 (76,5)	23/38 (60,5)
Woche 25	34/41 (82,9)	17/25 (68,0)
Woche 37	27/38 (71,1)	13/18 (72,2)

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

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
Woche 49	22/34 (64,7)	6/9 (66,7)
Woche 61	17/28 (60,7)	4/5 (80,0)
Woche 73	17/24 (70,8)	4/4 (100,0)
Woche 85	11/15 (73,3)	2/2 (100,0)
Woche 97	4/9 (44,4)	2/2 (100,0)
Woche 109	2/3 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 121	1/2 (50,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	7/39 (17,9)	12/54 (22,2)
Safety Follow-up	9/14 (64,3)	8/27 (29,6)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl an Patienten, von denen Daten erwartet werden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: Visuelle Analogskala

a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite, an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.

c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung, und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>PGIS</b>					
ITT	17/57 (29,8)	19,5 [4,60; NE]	9/55 (16,4)	NE [7,43; NE]	1,28 [0,56; 2,95] 0,554
<b>PGIC</b>					
ITT	12/56 (21,4)	5,9 [2,76; 16,56]	11/49 (22,4)	2,7 [0,92; 2,79]	0,26 [0,09; 0,75] 0,009

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)</b>					
ITT	15/57 (26,3)	24,6 [5,75; NE]	8/52 (15,4)	16,6 [10,84; NE]	1,08 [0,44; 2,61] 0,870
<p>Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.</p> <p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.</p> <p>b: In Monaten.</p> <p>c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.</p> <p>Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.</p> <p>Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.</p> <p>Eine Verschlechterung ist für den PGIS definiert als ein Ansteigen des Baseline-Wertes auf einer 5-stufigen Skala von 0 ('keine Symptome') bis 4 ('sehr schwere Symptome').</p> <p>Eine Verschlechterung ist für den PGIC definiert als ein Auftreten der Werte 4 ('ein bisschen schlechter') oder 5 ('viel schlechter').</p>					

In der ITT-Population zeigte sich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für den Gesundheitszustand nach PGIC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib (HR [95%-KI]: 0,26 [0,09; 0,75], p=0,009). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung war im Pirtobrutinib-Arm mit 5,9 Monaten um ca. 3,2 Monate länger als unter der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (2,7 Monate).

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

Der Kaplan-Meier Plot für den PGIC wird im Folgenden dargestellt. Des Weiteren wird die Gesamtheit aller Kaplan-Meier Plots für den Gesundheitszustand in Anhang 4-G dargestellt.

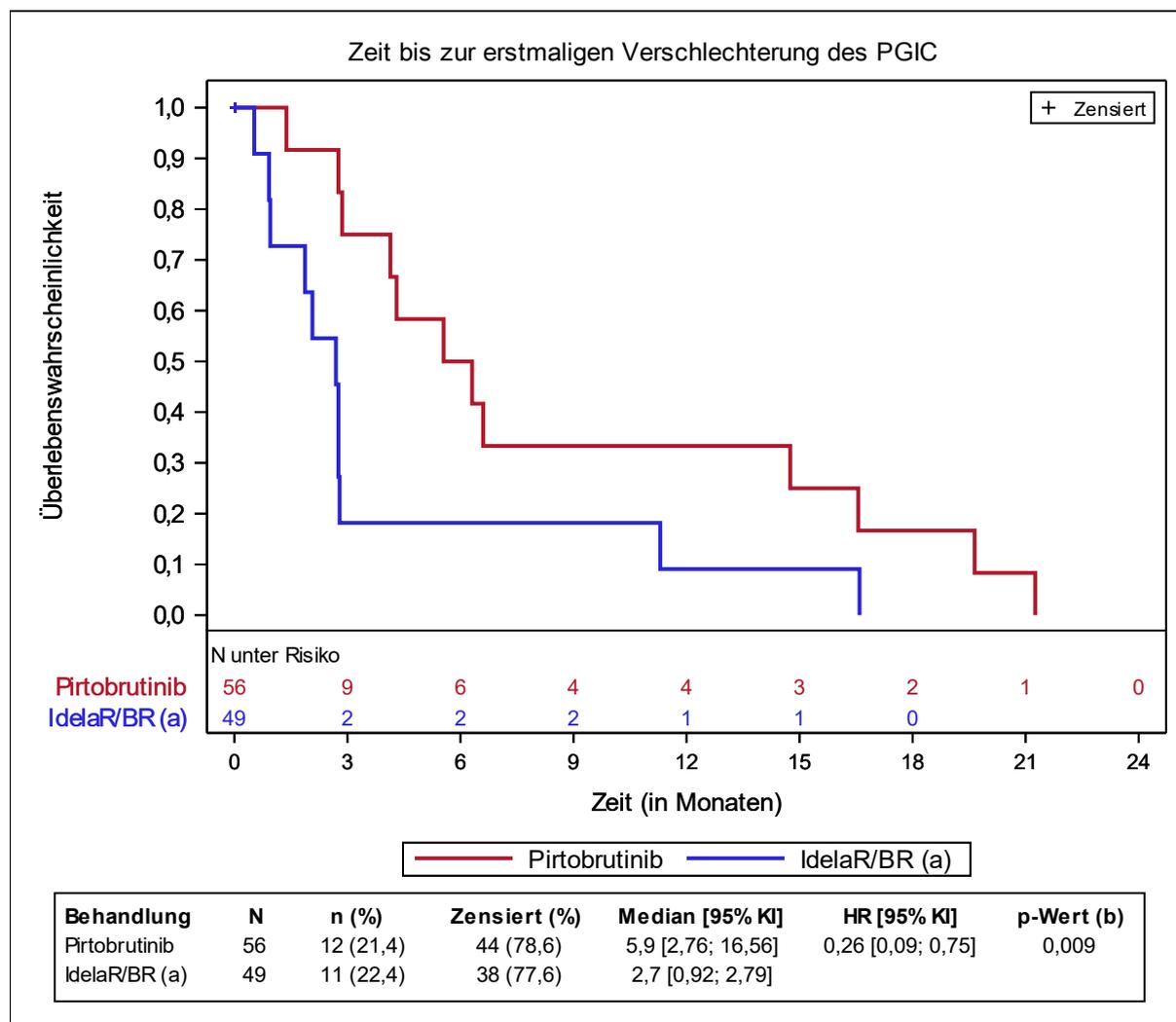


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Plot für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; ITT: Intention to Treat; HR: Hazard Ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Eine Verschlechterung ist für den PGIC definiert als ein Auftreten der Werte 4 ('ein bisschen schlechter') oder 5 ('viel schlechter').

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet (CLL) nur eine relevante RCT (Studie CLL-321) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

#### 4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
CLL-321	<p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden folgende patientenberichtete Fragebögen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30: die Skala globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion</li> <li>• EORTC IL19: deckungsgleich zur Skala körperliche Funktion aus dem EORTC QLQ-C30</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Wie im Punkt zur Symptomatik beschrieben, wurde an Tag 1 des Zyklus 1 der gesamte EORTC QLQ-C30 erhoben. Anschließend erfolgte alle 4 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) die Erhebung der EORTC IL19 bzw. Subskala körperliche Funktion aus dem QLQ-C30. Alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) wurde der gesamte EORTC QLQ-C30 erhoben, zu diesen Zeitpunkten wurde auf die EORTC IL19 verzichtet, um Überschneidungen in der Erhebung zu vermeiden. Die Erhebung endete mit der Visite zum Therapieende und, sofern vorhanden, dem SFU.</p> <p>Statistisches Modell: Es werden Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte durchgeführt. Abweichend vom SAP wird Tod dabei als Zensierungsgrund definiert und alle verfügbaren Daten, einschließlich des SFU, werden verwendet. Weitere Details zu Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Wie bereits im Punkt zur Symptomatik beschrieben werden Rücklaufquoten separat für die Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC IL19 angegeben.</p> <p>Supportiv wurden zudem die deskriptiven Analysen zu den Werten und dem Verlauf pro Visite durchgeführt. Diese finden sich in Anhang 4-G.</p>

Studie	Operationalisierung
	Population: Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Ergebnisse ab dem Crossover-Zeitraum wurden nicht erhoben und in die Analysen eingeschlossen.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IL: Item-Liste (der EORTC); ITT: Intention to Treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; SAP: Statistischer Analyseplan; SFU: Sicherheits-Follow-up (Safety Follow-up)	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
CLL-321	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie körperliche Funktion (basierend auf EORTC Item Liste 19) lagen im Pirtobrutinib-Behandlungsarm (mit Ausnahme von Woche 33) bis Woche 37 und im Behandlungsarm der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes bis Woche 21 (mit Ausnahme von Woche 13) bei über 70%. In den folgenden Zeitpunkten sank die Zahl der beantworteten Fragebögen, weshalb ein potenzielles Verzerrungspotential besteht (vgl. Tabelle 4-33 sowie Tabelle 4-46). Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (47) oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potenziell hoch eingestuft.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (Körperliche Funktion basierend auf EORTC Item Liste 19) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
<b>Rücklaufquote<sup>b</sup> pro geplanter Visite</b>		
Baseline <sup>c</sup>	44/59 (74,6)	45/56 (80,4)
Woche 5	45/56 (80,4)	37/49 (75,5)
Woche 9	40/55 (72,7)	35/47 (74,5)
Woche 13	44/51 (86,3)	26/38 (68,4)
Woche 17	34/46 (73,9)	26/31 (83,9)
Woche 21	33/44 (75,0)	22/30 (73,3)
Woche 25	37/41 (90,2)	17/25 (68,0)
Woche 29	31/41 (75,6)	13/23 (56,5)
Woche 33	25/39 (64,1)	10/21 (47,6)
Woche 37	30/38 (78,9)	13/18 (72,2)
Woche 41	25/37 (67,6)	6/13 (46,2)
Woche 45	23/36 (63,9)	4/10 (40,0)
Woche 49	25/34 (73,5)	6/9 (66,7)
Woche 53	22/34 (64,7)	4/9 (44,4)
Woche 57	20/30 (66,7)	4/9 (44,4)
Woche 61	20/28 (71,4)	4/5 (80,0)
Woche 65	19/27 (70,4)	1/4 (25,0)
Woche 69	16/24 (66,7)	1/4 (25,0)
Woche 73	19/24 (79,2)	4/4 (100,0)
Woche 77	13/20 (65,0)	3/4 (75,0)
Woche 81	8/16 (50,0)	2/3 (66,7)
Woche 85	11/15 (73,3)	2/2 (100,0)
Woche 89	7/12 (58,3)	1/2 (50,0)
Woche 93	7/10 (70,0)	1/2 (50,0)
Woche 97	5/9 (55,6)	2/2 (100,0)
Woche 101	5/6 (83,3)	2/2 (100,0)
Woche 105	4/6 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 109	2/3 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 113	2/2 (100,0)	0/1 (0,0)
Woche 117	1/2 (50,0)	0/1 (0,0)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup> n/N (%)
Woche 121	1/2 (50,0)	0
Woche 125	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	9/39 (23,1)	11/54 (20,4)
Safety Follow-up	5/14 (35,7)	5/27 (18,5)

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl an Patienten, von denen Daten erwartet werden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite, an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.

c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung, und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>					
ITT	16/56 (28,6)	16,7 [10,84; 24,90]	9/51 (17,6)	NE [4,80; NE]	1,00 [0,43; 2,35] 0,985
<b>Kognitive Funktion</b>					
ITT	14/56 (25,0)	NE [5,59; NE]	5/51 (9,8)	NE [16,56; NE]	2,09 [0,74; 5,91] 0,150
<b>Emotionale Funktion</b>					
ITT	13/56 (23,2)	24,9 [14,06; NE]	10/51 (19,6)	16,6 [9,82; NE]	0,74 [0,31; 1,75] 0,476

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Körperliche Funktion</b>					
ITT	11/56 (19,6)	24,9 [16,39; NE]	8/51 (15,7)	16,4 [14,00; NE]	0,65 [0,24; 1,72] 0,365
<b>Rollenfunktion</b>					
ITT	15/56 (26,8)	16,4 [8,31; NE]	13/51 (25,5)	8,3 [2,83; NE]	0,46 [0,20; 1,03] 0,055
<b>Soziale Funktion</b>					
ITT	15/56 (26,8)	16,7 [5,59; NE]	12/51 (23,5)	11,0 [5,55; NE]	0,68 [0,30; 1,56] 0,330
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

In der ITT-Population zeigten sich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier Plots für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Körperliche Funktion basierend auf EORTC Item Liste 19, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Körperliche Funktion</b>					
ITT	17/56 (30,4)	19,5 [11,76; NE]	9/54 (16,7)	16,4 [14,00; NE]	0,97 [0,42; 2,27] 0,940
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

In der ITT-Population zeigte sich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) für die körperliche Funktion basierend auf EORTC Item Liste 19 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Kaplan-Meier Plot für die körperliche Funktion basierend auf der EORTC Item Liste 19 wird in Anhang 4-G dargestellt.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet (CLL) nur eine relevante RCT (Studie CLL-321) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

**4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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 von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
CLL-321	<p>UE wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 26.0) dokumentiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE Version 5 oder höher bewertet. In die Analyse wurden UE eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage (+ 7-Tage-Fenster) nach der letzten Dosis oder zum Zeitpunkt des Beginns einer neuen Krebstherapie auftraten, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE jeglichen Schweregrads</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtraten), und im Vergleichsarm aufgeteilt in Behandlungsabbruch mindestens eines der Medikamente aufgrund von UE und kompletter Behandlungsabbruch, also Abbruch aller Medikamente, aufgrund von UE</li> <li>• UESI – jeweils nach Schweregraden (UE jeglichen Schweregrads, schwere UE [CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>], nicht schwere UE [CTCAE-Grad <math>&lt; 3</math>], SUE): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blutung</li> <li>○ Blaue Flecken</li> <li>○ Petechien und Purpura</li> <li>○ Hämorrhagie</li> <li>○ Anämie</li> <li>○ Thrombozytopenie</li> <li>○ Neutropenie</li> <li>○ Infektionen</li> <li>○ Infektionen ohne COVID-19</li> <li>○ COVID-19</li> <li>○ Vorhofflimmern oder Vorhofflattern</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Darstellung der UE nach SOC und PT erfolgt in Anhang 4-G wie folgt, in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 werden alle statistisch signifikanten Ereignisse zusammen mit einer narrativen Einordnung der Ergebnisse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufige UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei <math>\geq 10\%</math> der Patienten oder mindestens 10 Patienten und <math>\geq 1\%</math> in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)</li> <li>• Häufige SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten oder mindestens 10 Patienten und <math>\geq 1\%</math> in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)</li> <li>• Häufige schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT (Ereignisse, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten oder mindestens 10 Patienten und <math>\geq 1\%</math> in mindestens einem Behandlungsarm auftraten)</li> <li>• UE, die zum Behandlungsabbruch führten (SOC und PT mit mindestens einem Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: UE wurden zu allen Studienvisiten bis zum Ende der Behandlung und anschließend im SFU (28 Tage nach der letzten Dosis oder der Entscheidung zum Behandlungsabbruch) erhoben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>SUE, die nach dem SFU auftraten und nach Einschätzung des Arztes auf die Behandlung zurückzuführen waren, wurden fortlaufend berichtet.</p> <p>Statistisches Modell:</p> <p>Mit der Ausnahme von UE nach SOC und PT, die zum Behandlungsabbruch führten, welche rein deskriptiv analysiert wurden, wurden Ereigniszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <p>Die Details zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Population:</p> <p>Die Analyse von UE basiert auf der Safety-Population. Ergebnisse ab dem Crossover-Zeitraum wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.</p>
<p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SFU: Sicherheits-Follow-Up; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
CLL-321	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet. UE wurden durch den Prüfarzt gemäß den Vorgaben nach MedDRA (Version 26.0) sowie CTCAE Version 5 (oder höher) dokumentiert. Somit ist eine Interpretation der Ereignisse durch den Endpunkterheber, welche zur Erhöhung des Verzerrungspotentials führen könnte, auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die Safety-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den

Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (47) oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

### **Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	53/58 (91,4)	0,6 [0,26; 1,22]	55/56 (98,2)	0,3 [0,07; 0,53]	0,57 [0,38; 0,84] 0,005
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis</b>					
Safety	32/58 (55,2)	13,5 [6,90; 18,89]	28/56 (50,0)	6,8 [2,99; NE]	0,72 [0,42; 1,22] 0,213
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3</b>					
Safety	34/58 (58,6)	5,1 [2,83; NE]	43/56 (76,8)	2,3 [1,81; 3,32]	0,49 [0,31; 0,78] 0,003
<b>Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>					
Safety	10/58 (17,2)	29,4 [NE; NE]	18/56 (32,1)	13,0 [8,77; NE]	0,31 [0,14; 0,71] 0,004
<b>Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>					
Safety	10/58 (17,2)	29,4 [NE; NE]	14/56 (25,0)	NE [9,69; NE]	0,40 [0,17; 0,96] 0,034

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund von UE ist definiert als: Abbruch des letzten Medikaments aufgrund von UE oder Abbruch des letzten Medikaments durch Tod aufgrund eines UE.					

Im Pirtobrutinib-Arm trat ein UE im Median nach 0,6 Monaten, bei Patienten in der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes im Median nach 0,3 Monaten auf. Damit ergab sich im Pirtobrutinib-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos um 43% für ein UE jeglichen Schweregrads im Vergleich zur Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,84], p=0,005).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten schwerer UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) war ebenfalls mit 5,1 Monaten im Pirtobrutinib-Arm höher als in der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes, bei der die mediane Zeit 2,3 Monate betrug. Der Unterschied anhand des HR zeigte dabei eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos um 51% für ein schweres UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) von Pirtobrutinib im Vergleich zur Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (HR [95%-KI]: 0,49 [0,31; 0,78], p=0,003).

Die mediane Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund von UE war mit 29,4 Monaten im Pirtobrutinib-Arm höher als in der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes, bei der die mediane Zeit 13,0 Monate betrug. Der Unterschied anhand des HR zeigte dabei eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos um 69% für einen Behandlungsabbruch aufgrund von UE von Pirtobrutinib im Vergleich zur Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (HR [95%-KI]: 0,31 [0,14; 0,71], p=0,004).

Die mediane Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund von UE betrug im Pirtobrutinib-Arm 29,4 Monate und in der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes wurde die mediane Zeit nicht erreicht. Der Unterschied anhand des HR zeigte dabei eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos um 60% für einen kompletten Behandlungsabbruch aufgrund von UE von Pirtobrutinib im Vergleich zur Therapie nach Ermessen des Prüfarztes (HR [95%-KI]: 0,40 [0,17; 0,96], p=0,034).

Für SUE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

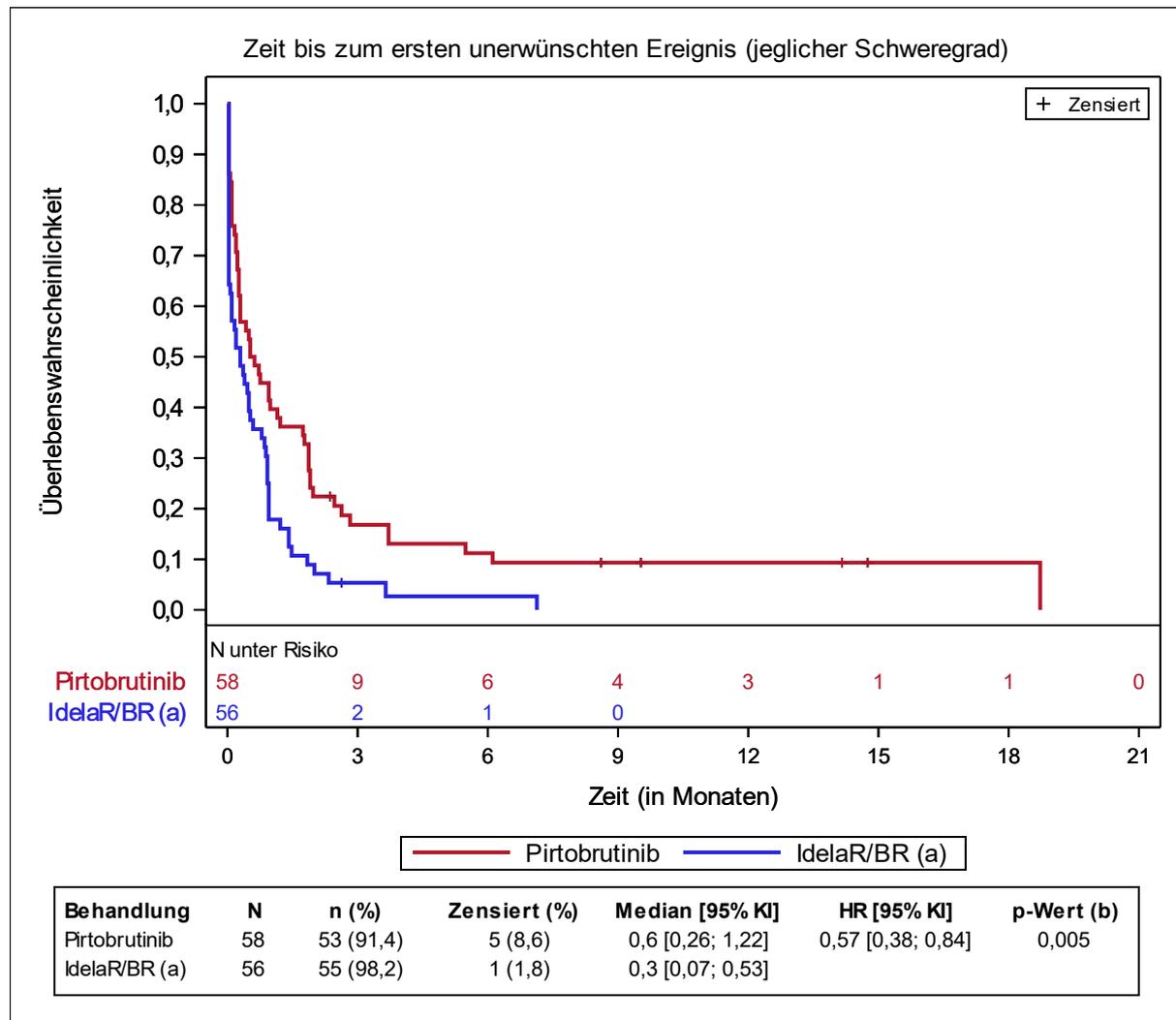


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

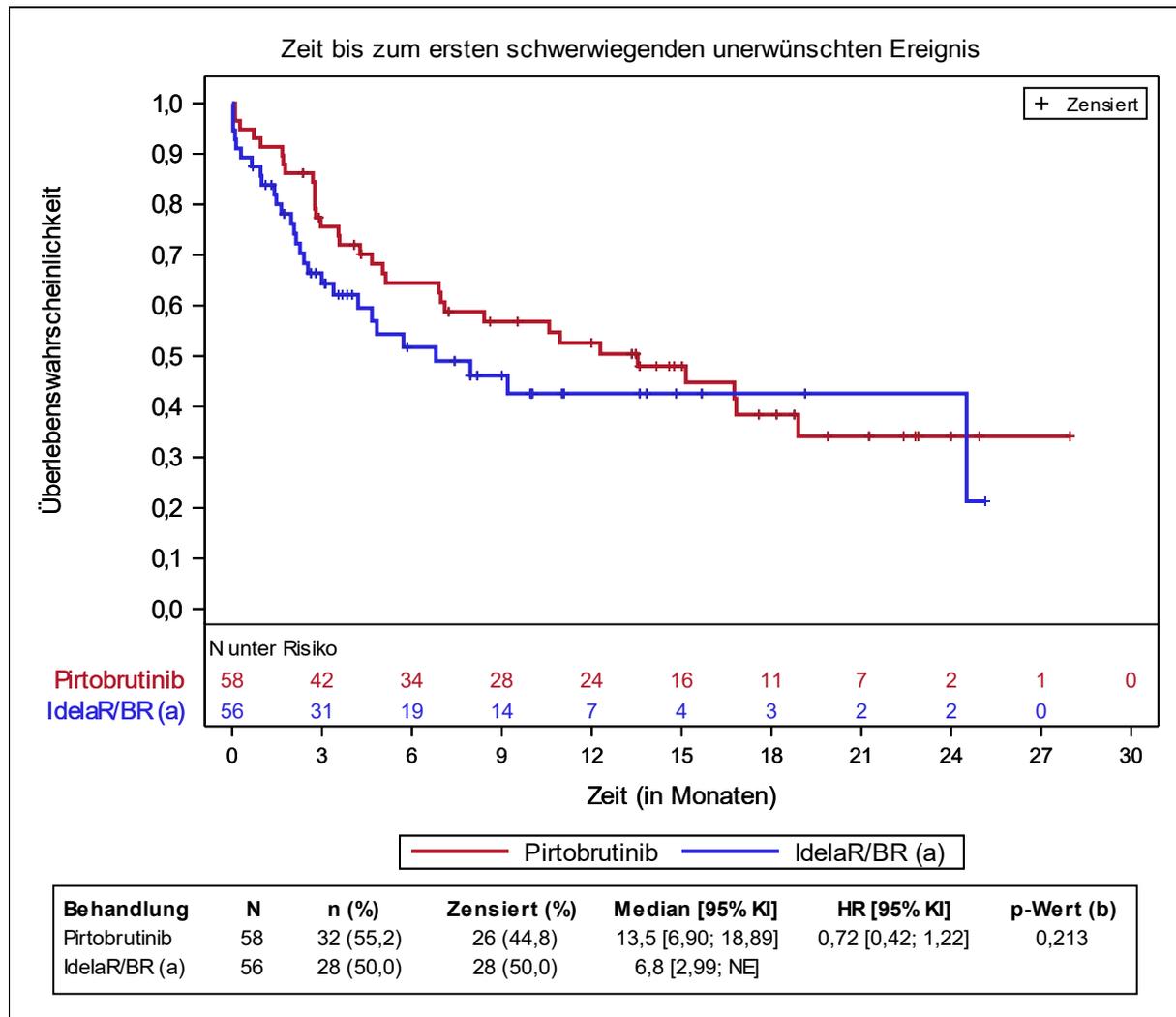


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

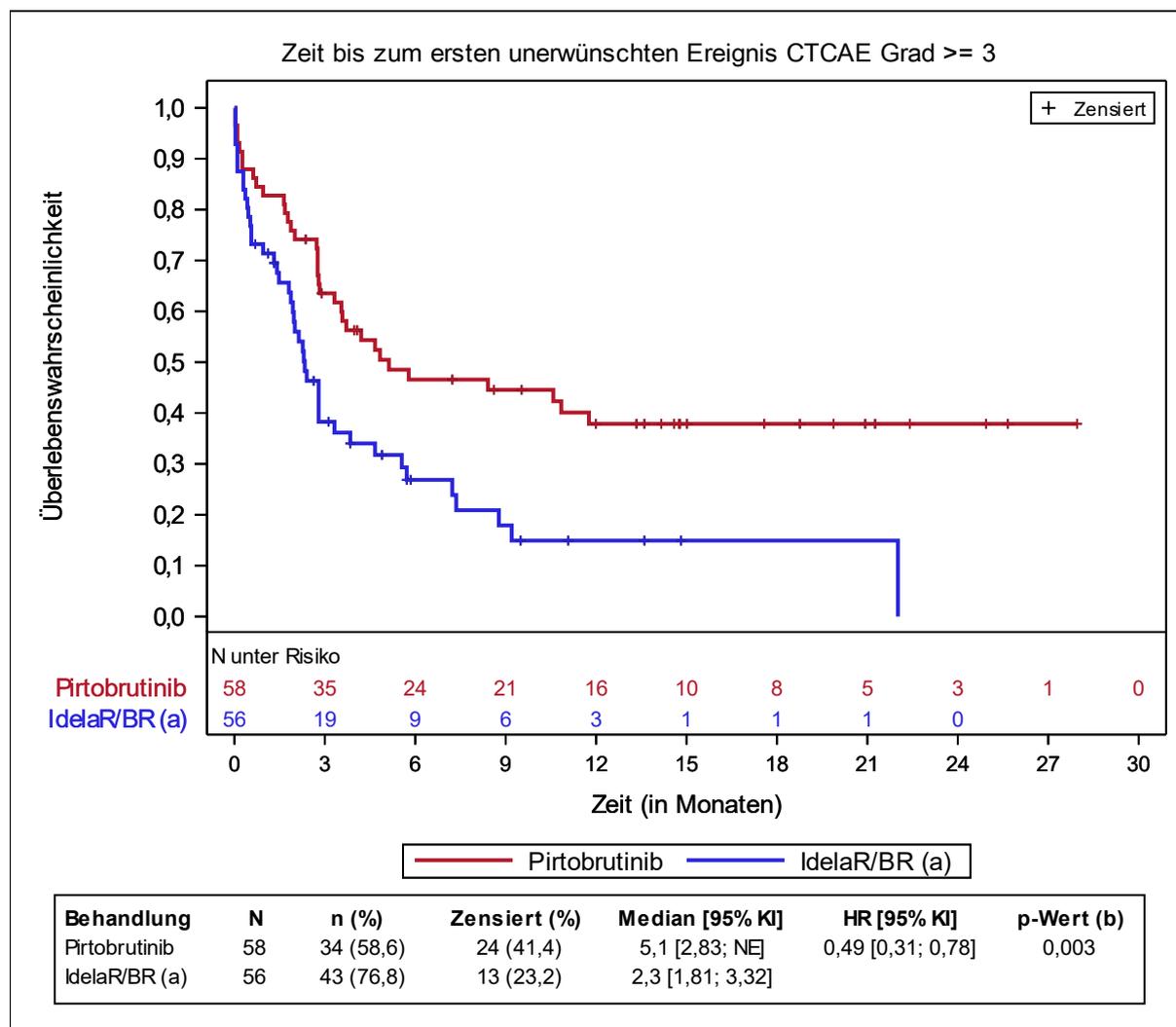


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

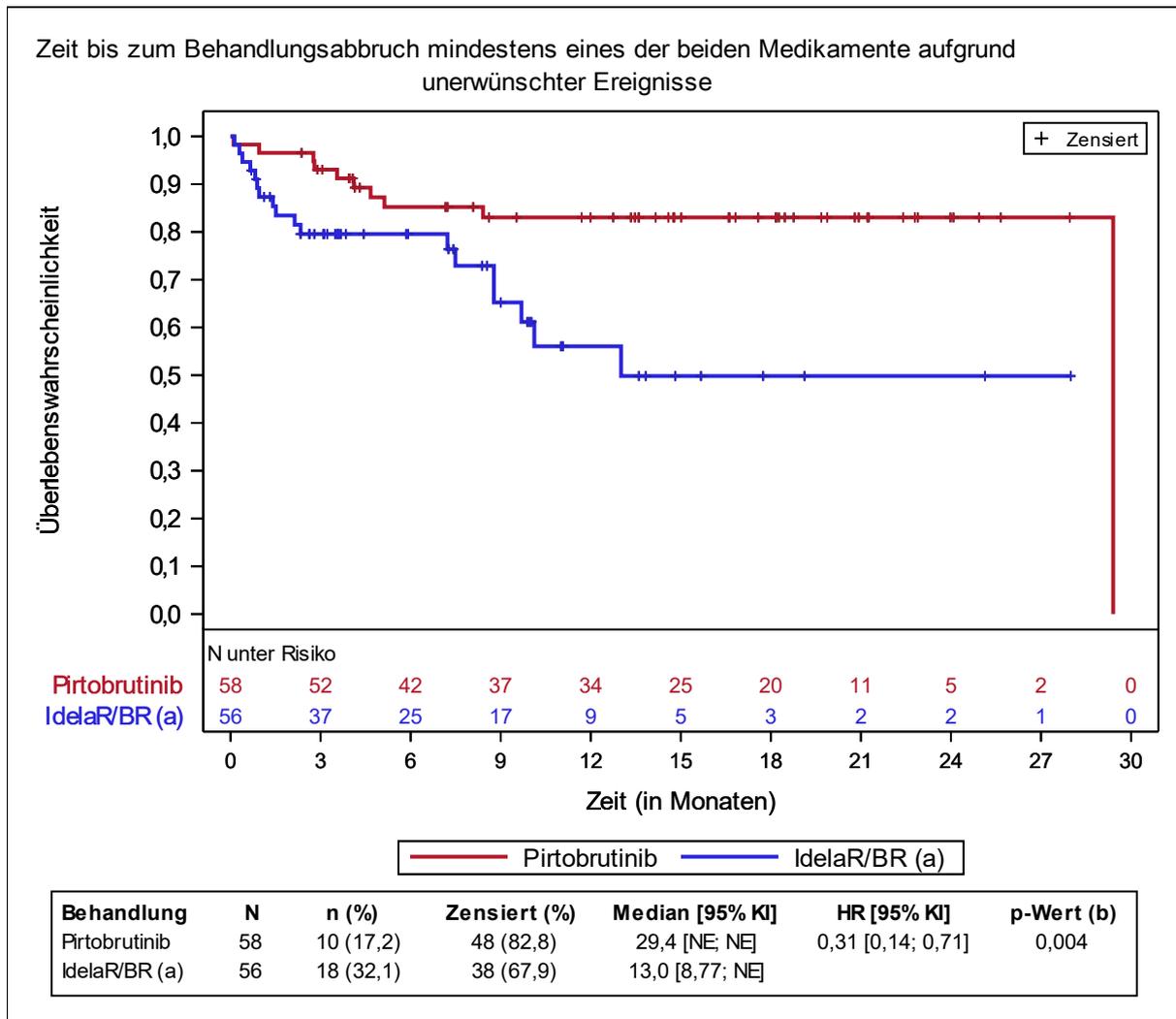


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

BR: Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

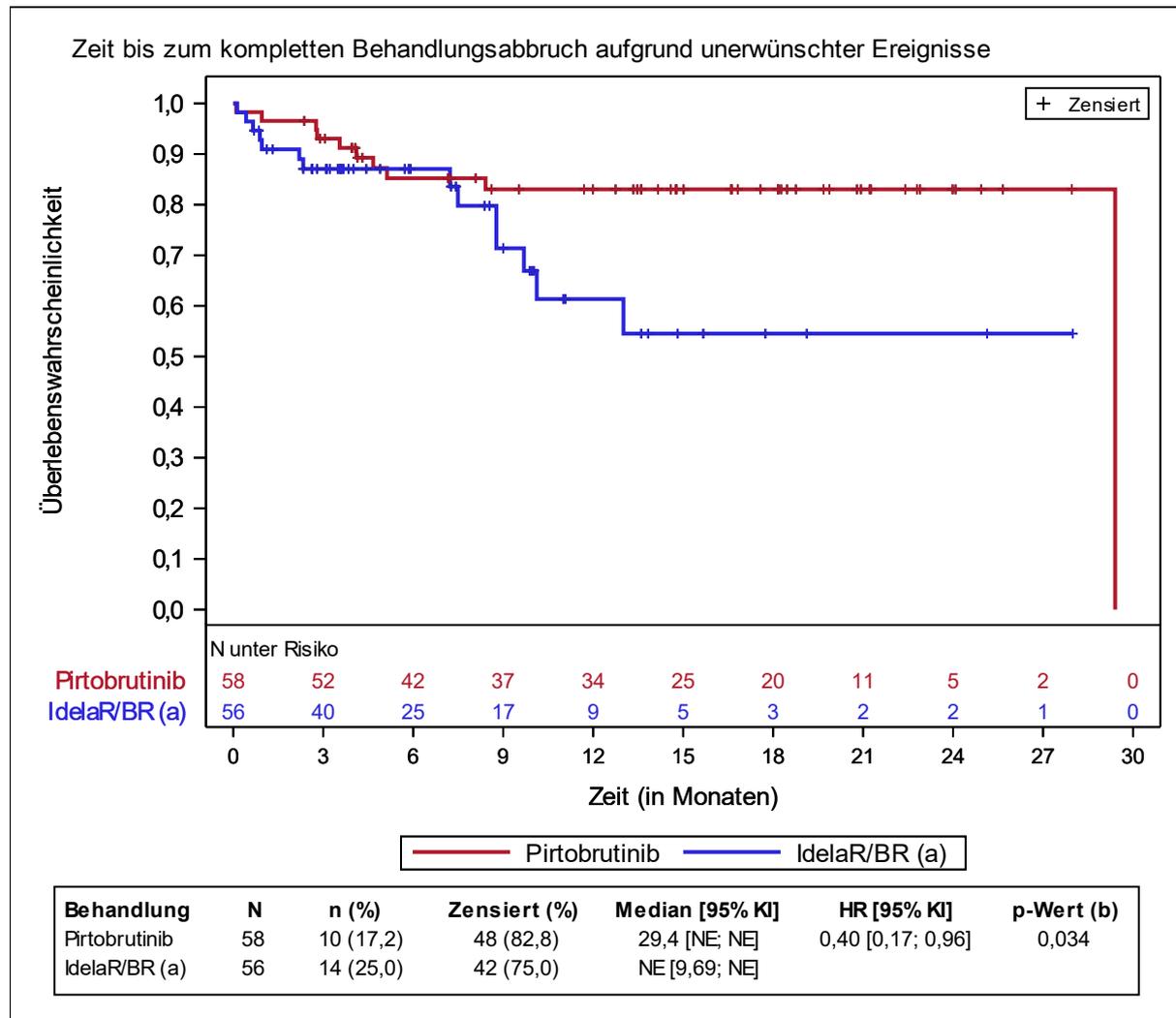


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

BR Bendamustin + Rituximab; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)  
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

**Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	16/58 (27,6)	NE [NE; NE]	8/56 (14,3)	NE [NE; NE]	1,89 [0,81; 4,43] 0,136
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Blutung</b>					
Safety	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	1,94 [0,18; 21,38] 0,582
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad &lt; 3: Blutung</b>					
Safety	16/58 (27,6)	NE [NE; NE]	7/56 (12,5)	NE [NE; NE]	2,15 [0,88; 5,24] 0,084
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Blutung</b>					
Safety	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	1,07 [0,08; 14,75] 0,957
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad ≥ 3 und Grad < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Blutung PT: Blutblase, Hirnblutung, Bindehautblutung, Kontusion, Blutung des Ohrs, Ekchymose, Epistaxis, Augenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptoe, Blutung Mund, Muskelblutung, Blutblase am Mund, Petechien, Kontusion nach dem Eingriff, Blutung nach einem Eingriff, Purpura, Rektalblutung, Blutung der Sklera, Hautblutung, Subdurales Hämatom, Ulkus mit Blutung, Vaginale Blutung, Wundblutung.					

Bei folgenden UESI bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: Blutung in den Kategorien jeglicher Schweregrad, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bzw. nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $< 3$ ).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Blaue Flecken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blaue Flecken (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	7/58 (12,1)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	5,55 [0,67; 46,25] 0,075
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq 3</math>: Blaue Flecken</b>					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	0/56 (0,0)	NE [NE; NE]	> 100 [0,00; NE] 0,340
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>&lt; 3</math>: Blaue Flecken</b>					
Safety	6/58 (10,3)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	4,51 [0,52; 38,84] 0,133
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Blaue Flecken</b>					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/56 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq 3$ und Grad $< 3$ ) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Blaue Flecken PT: Kontusion, Ekchymose, Kontusion nach dem Eingriff.					

Bei folgenden UESI bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: blaue Flecken in den Kategorien jeglicher Schweregrad, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bzw. nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $< 3$ ).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Petechien und Purpura aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Petechien und Purpura (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	5/58 (8,6)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	4,27 [0,50; 36,56] 0,148
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq 3</math>: Petechien und Purpura</b>					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	0/56 (0,0)	NE [NE; NE]	> 100 [0,00; NE] 0,317
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>&lt; 3</math>: Petechien und Purpura</b>					
Safety	4/58 (6,9)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	3,30 [0,37; 29,54] 0,255
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Petechien und Purpura</b>					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	0/56 (0,0)	NE [NE; NE]	> 100 [0,00; NE] 0,337
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq 3$ und Grad $< 3$ ) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Petechien und Purpura PT: Petechien, Purpura.					

Bei folgenden UESI bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: Petechien und Purpura in den Kategorien jeglicher Schweregrad, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bzw. nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $< 3$ ).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	12/58 (20,7)	NE [NE; NE]	7/56 (12,5)	NE [NE; NE]	1,35 [0,52; 3,49] 0,531
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq 3</math>: Hämorrhagie</b>					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>&lt; 3</math>: Hämorrhagie</b>					
Safety	12/58 (20,7)	NE [NE; NE]	6/56 (10,7)	NE [NE; NE]	1,57 [0,58; 4,24] 0,374
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie</b>					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	0,27 [0,01; 7,70] 0,436
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq 3$ und Grad $< 3$ ) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Hämorrhagie PT: Blutblase, Hirnblutung, Bindehautblutung, Blutung des Ohrs, Epistaxis, Augenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptoe, Blutung Mund, Muskelblutung, Blutblase am Mund, Blutung nach einem Eingriff, Rektalblutung, Blutung der Sklera, Hautblutung, Subdurales Hämatom, Ulkus mit Blutung, Vaginale Blutung, Wundblutung.					

Bei folgenden UESI bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: Hämorrhagie in den Kategorien jeglicher Schweregrad, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bzw. nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $< 3$ ).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Anämie (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	16/58 (27,6)	NE [NE; NE]	12/56 (21,4)	27,0 [NE; NE]	1,25 [0,57; 2,72] 0,584
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq 3</math>: Anämie</b>					
Safety	9/58 (15,5)	NE [NE; NE]	5/56 (8,9)	27,0 [NE; NE]	1,83 [0,55; 6,06] 0,315
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>&lt; 3</math>: Anämie</b>					
Safety	9/58 (15,5)	NE [NE; NE]	9/56 (16,1)	NE [NE; NE]	0,83 [0,33; 2,11] 0,688
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Anämie</b>					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	0/56 (0,0)	NE [NE; NE]	> 100 [0,00; NE] 0,379
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq 3$ und Grad $< 3$ ) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Anämie PT: Anämie, Eisenmangelanämie.					

Bei folgenden UESI bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: Anämie in den Kategorien jeglicher Schweregrad, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bzw. nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $< 3$ ).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	6/58 (10,3)	NE [NE; NE]	12/56 (21,4)	NE [NE; NE]	0,29 [0,10; 0,82] 0,014
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq 3</math>: Thrombozytopenie</b>					
Safety	6/58 (10,3)	NE [NE; NE]	7/56 (12,5)	NE [NE; NE]	0,49 [0,16; 1,55] 0,216
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>&lt; 3</math>: Thrombozytopenie</b>					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	7/56 (12,5)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,002
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Thrombozytopenie</b>					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	2/56 (3,6)	NE [NE; NE]	0,33 [0,03; 3,80] 0,354
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq 3$ und Grad $< 3$ ) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Thrombozytopenie PT: Thrombozytenzahl vermindert, Thrombozytopenie.					

Für das UESI Thrombozytopenie (jeglichen Schweregrads) ergab sich im Pirtobrutinib-Arm gegenüber der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos (HR [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,82],  $p=0,014$ ). Die mediane Zeit bis zum ersten UE Thrombozytopenie (jeglichen Schweregrades) wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Für das nicht schwere UESI Thrombozytopenie (CTCAE Grad < 3) ergab sich im Pirtobrutinib-Arm gegenüber der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos (HR [95%-KI]: 0,00 [0,00; NE],  $p=0,002$ ). Die mediane Zeit bis zum ersten UE Thrombozytopenie (CTCAE Grad < 3) wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Bei schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) bzw. SUE bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	16/58 (27,6)	NE [NE; NE]	22/56 (39,3)	22,0 [3,35; NE]	0,47 [0,24; 0,92] 0,024
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq 3</math>: Neutropenie</b>					
Safety	14/58 (24,1)	NE [NE; NE]	19/56 (33,9)	22,0 [4,67; NE]	0,45 [0,22; 0,91] 0,024
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad &lt; 3: Neutropenie</b>					
Safety	4/58 (6,9)	NE [NE; NE]	9/56 (16,1)	NE [NE; NE]	0,36 [0,11; 1,19] 0,081
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie</b>					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	4/56 (7,1)	NE [NE; NE]	0,16 [0,02; 1,49] 0,069

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq 3$ und Grad $< 3$ ) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Neutropenie PT: Febrile Neutropenie, Neutropenie, Neutropenische Sepsis, Neutrophilenzahl erniedrigt, Neutrophilenprozentzahl erniedrigt.					

Für das UESI Neutropenie (jeglichen Schweregrads) ergab sich im Pirtobrutinib-Arm gegenüber der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos (HR [95%-KI]: 0,47 [0,24; 0,92],  $p=0,024$ ). Die mediane Zeit bis zum ersten UE Neutropenie (jeglichen Schweregrads) wurde im Pirtobrutinib-Arm nicht erreicht und lag bei der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes bei 22,0 Monaten.

Für das schwere UESI Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ergab sich im Pirtobrutinib-Arm gegenüber der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos (HR [95%-KI]: 0,45 [0,22; 0,91],  $p=0,024$ ). Die mediane Zeit bis zum ersten UE Neutropenie schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) wurde im Pirtobrutinib-Arm nicht erreicht und lag bei der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes bei 22,0 Monaten.

Bei folgenden UESI bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: Neutropenie in den Kategorien SUE und nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $< 3$ ).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	36/58 (62,1)	5,1 [2,79; 19,02]	29/56 (51,8)	4,6 [1,97; NE]	0,87 [0,52; 1,44] 0,581
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq</math> 3: Infektionen</b>					
Safety	20/58 (34,5)	NE [15,15; NE]	12/56 (21,4)	24,5 [NE; NE]	1,17 [0,56; 2,43] 0,683
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>&lt;</math> 3: Infektionen</b>					
Safety	36/58 (62,1)	7,4 [3,15; 15,47]	25/56 (44,6)	9,3 [2,30; NE]	0,93 [0,54; 1,60] 0,796
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen</b>					
Safety	20/58 (34,5)	NE [15,15; NE]	12/56 (21,4)	24,5 [24,51; NE]	1,13 [0,54; 2,38] 0,739
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq$ 3 und Grad $<$ 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Infektionen: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.					

Bei dem UESI Infektionen in den Kategorien jeglicher Schweregrad, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) bzw. nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $<$  3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	34/58 (58,6)	8,1 [2,83; 20,90]	25/56 (44,6)	7,2 [3,38; NE]	1,07 [0,63; 1,83] 0,802
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq</math> 3: Infektionen ohne COVID-19</b>					
Safety	17/58 (29,3)	NE [15,15; NE]	10/56 (17,9)	24,5 [NE; NE]	1,20 [0,54; 2,67] 0,653
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>&lt;</math> 3: Infektionen ohne COVID-19</b>					
Safety	33/58 (56,9)	9,2 [3,48; 19,02]	22/56 (39,3)	13,1 [4,57; NE]	1,10 [0,62; 1,94] 0,744
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19</b>					
Safety	16/58 (27,6)	NE [16,76; NE]	9/56 (16,1)	24,5 [24,51; NE]	1,22 [0,52; 2,84] 0,651
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SARS-CoV-2: Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq$ 3 und Grad $<$ 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Infektionen ohne COVID-19: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ohne PT COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, Coronavirus-Infektion, SARS-CoV-2-Test positiv.					

Bei dem UESI Infektionen (ohne COVID-19) in den Kategorien jeglicher Schweregrad, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) bzw. nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $<$  3) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: COVID-19 (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	10/58 (17,2)	NE [NE; NE]	11/56 (19,6)	NE [NE; NE]	0,39 [0,16; 0,96] 0,034
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq</math> 3: COVID-19</b>					
Safety	5/58 (8,6)	NE [NE; NE]	2/56 (3,6)	NE [NE; NE]	1,65 [0,31; 8,75] 0,555
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>&lt;</math> 3: COVID-19</b>					
Safety	7/58 (12,1)	NE [NE; NE]	9/56 (16,1)	NE [NE; NE]	0,29 [0,10; 0,82] 0,014
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: COVID-19</b>					
Safety	5/58 (8,6)	NE [NE; NE]	3/56 (5,4)	NE [NE; NE]	1,04 [0,24; 4,48] 0,959
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SARS-CoV-2: Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq$ 3 und Grad $<$ 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
COVID-19 PT: COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, Coronavirus-Infektion, SARS-CoV-2-Test positiv.					

Für das UESI COVID-19 (jeglichen Schweregrads) ergab sich im Pirtobrutinib-Arm gegenüber der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes eine statistisch signifikante Verringerung des

Risikos (HR [95%-KI]: 0,39 [0,16; 0,96], p=0,034). Die mediane Zeit bis zum ersten UE COVID-19 (jeglichen Schweregrades) wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Für das nicht schwere UESI COVID-19 (CTCAE Grad < 3) ergab sich im Pirtobrutinib-Arm gegenüber der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos (HR [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,82], p=0,014). Die mediane Zeit bis zum ersten nicht schweren UE COVID-19 (CTCAE Grad < 3) wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

In den Kategorien SUE bzw. schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (jeglicher Schweregrad)</b>					
Safety	3/58 (5,2)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	1,74 [0,17; 17,51] 0,633
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad <math>\geq 3</math>: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern</b>					
Safety	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	0/56 (0,0)	NE [NE; NE]	> 100 [0,00; NE] 0,245
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad &lt; 3: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern</b>					
Safety	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	1/56 (1,8)	NE [NE; NE]	0,98 [0,08; 11,59] 0,989
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern</b>					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/56 (0,0)	NE [NE; NE]	NE

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Patienten können in beiden Kategorien (Grad $\geq 3$ und Grad $< 3$ ) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.					
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern PT: Vorhofflimmern.					

Bei dem UESI Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in den Kategorien jeglicher Schweregrad, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bzw. nicht schwere UE (CTCAE-Grad  $< 3$ ) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier Plots zu den UESI finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G.

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

Ergebnisse zu häufigen UE nach SOC und PT und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G.

In diesem Abschnitt werden ausschließlich statistisch signifikante UE nach SOC und PT dargestellt und narrativ aufgeführt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse häufiger unerwünschter Ereignisse mit statistisch signifikantem Unterschied aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

SOC Preferred term	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			- <sup>d</sup>		
COVID-19	8/58 (13,8)	NE [NE; NE]	11/56 (19,6)	NE [NE; NE]	0,28 [0,11; 0,72] 0,006
Bronchitis	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	8/56 (14,3)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,70] 0,004
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26/58 (44,8)	NE [6,47; NE]	30/56 (53,6)	5,1 [2,76; 13,24]	0,58 [0,33; 1,00] 0,048
Fieber	8/58 (13,8)	NE [NE; NE]	15/56 (26,8)	NE [7,75; NE]	0,28 [0,11; 0,73] 0,006
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25/58 (43,1)	18,7 [6,70; NE]	31/56 (55,4)	5,0 [1,94; 9,20]	0,54 [0,31; 0,94] 0,027
Abdominalschmerz	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	6/56 (10,7)	NE [NE; NE]	0,14 [0,02; 1,15] 0,033
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			- <sup>d</sup>		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	10/56 (17,9)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13/58 (22,4)	NE [NE; NE]	23/56 (41,1)	NE [2,33; NE]	0,31 [0,15; 0,64] <0,001
Untersuchungen	11/58 (19,0)	NE [NE; NE]	25/56 (44,6)	5,1 [3,25; NE]	0,22 [0,10; 0,47] <0,001
Neutrophilenzahl erniedrigt	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	9/56 (16,1)	NE [NE; NE]	0,19 [0,04; 0,87] 0,016

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

SOC Preferred term	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Gewicht erniedrigt	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	10/56 (17,9)	22,0 [13,24; NE]	0,07 [0,01; 0,58] 0,001
Thrombozytenzahl vermindert	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	6/56 (10,7)	NE [NE; NE]	0,08 [0,01; 0,76] 0,009
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4/58 (6,9)	NE [NE; NE]	9/56 (16,1)	24,5 [24,51; NE]	0,30 [0,09; 0,98] 0,035
Psychiatrische Erkrankungen	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	9/56 (16,1)	24,7 [24,74; NE]	0,21 [0,04; 0,95] 0,025
<b>Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis</b>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	5/56 (8,9)	NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,63] 0,003
Diarrhö	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	3/56 (5,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	5/56 (8,9)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,018
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	3/56 (5,4)	NE [13,01; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,039
<b>Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3</b>					
Untersuchungen	5/58 (8,6)	NE [NE; NE]	9/56 (16,1)	NE [NE; NE]	0,32 [0,10; 1,00] 0,040
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	7/56 (12,5)	NE [NE; NE]	0,19 [0,04; 0,96] 0,027
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	5/56 (8,9)	NE [NE; NE]	0,08 [0,01; 0,68] 0,004
Diarrhö	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	3/56 (5,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	4/56 (7,1)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 1,12] 0,035

SOC Preferred term	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	3/56 (5,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,031
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	4/56 (7,1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,031
Gefäßerkrankungen	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	4/56 (7,1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,043

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: randomisierte; kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SARS-CoV-2: Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: In Monaten.

c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

d: Die Gesamtbetrachtung der SOC zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja; Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Zu den häufigen UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten oder mindestens 10 Patienten und  $\geq 1\%$  in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum ersten Auftreten zugunsten von Pirtobrutinib zählten 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 und die SOC Psychiatrische Erkrankungen. Es gab keine UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Nachteil für Pirtobrutinib.

Zu den häufigen SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder mindestens 10 Patienten und  $\geq 1\%$  in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib zählten die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Diarrhö, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Es gab keine SUE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Nachteil für Pirtobrutinib.

Zu den häufigen schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT (Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder mindestens 10 Patienten und  $\geq 1\%$  in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pirtobrutinib zählten die SOC Untersuchungen, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Diarrhö, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, SOC Leber- und Gallenerkrankungen, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und die SOC Gefäßerkrankungen. Es gab keine schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Nachteil für Pirtobrutinib.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet (CLL) nur eine relevante RCT (Studie CLL-321) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

#### 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.

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 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.*

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

Tabelle 4-64 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKI	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKI	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
<b>Mortalität</b>															
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.
<b>Morbidität</b>															
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da PFS nur supportiv dargestellt wird														
Tumoransprechen (ORR/DOR)	Keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da ORR und DOR nur supportiv dargestellt werden														
Zeit bis zur Folgebehandlung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)</b>															
Appetitlosigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Diarrhö	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Dyspnoe	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Verstopfung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.	n.d.
Schlaflosigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Übelkeit und Erbrechen	n.d.	○	n.d.	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Schmerz	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
<b>Symptomskalen basierend auf EORTC Item Listen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)</b>															
CLL/SLL Symptome	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung															
PGIS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
PGIC	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)															
Globaler Gesundheitsstatus	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Kognitive Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	n.d.
Emotionale Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Körperliche Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Rollenfunktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Soziale Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des EORTC IL19															
Körperliche Funktion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
UE															
UE gesamt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.	o	n.d.
Blutung	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Blutung mit CTCAE Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Blutung mit CTCAE Grad < 3	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.	n.d.
SUE Blutung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Blaue Flecken	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Blaue Flecken mit CTCAE Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Blaue Flecken mit CTCAE Grad < 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE Blaue Flecken	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Petechien und Purpura	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Petechien und Purpura mit CTCAE Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Petechien und Purpura mit CTCAE Grad < 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE Petechien und Purpura	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hämorrhagie	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	n.d.
Hämorrhagie mit CTCAE Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hämorrhagie mit CTCAE Grad < 3	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	o	o	n.d.	o	o	o	n.d.
SUE Hämorrhagie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anämie	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Anämie mit CTCAE Grad ≥ 3	n.d.	o	n.d.	o	o	n.d.	o	o	n.d.	o	n.d.	o	o	n.d.	n.d.
Anämie mit CTCAE Grad < 3	o	o	o	n.d.	n.d.	n.d.	o	o	n.d.	o	o	o	n.d.	o	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKI	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKI	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
SUE Anämie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Thrombozytopenie	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Thrombozytopenie mit CTCAE Grad ≥ 3	n.d.	o	o	o	n.d.	n.d.	o	o	n.d.	o	n.d.	o	n.d.	o	n.d.
Thrombozytopenie mit CTCAE Grad < 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE Thrombozytopenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Neutropenie	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Neutropenie mit CTCAE Grad ≥ 3	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Neutropenie mit CTCAE Grad < 3	o	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	o	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	o	n.d.	n.d.	n.d.
SUE Neutropenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	o	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Infektionen	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Infektionen mit CTCAE Grad ≥ 3	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Infektionen mit CTCAE Grad < 3	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
SUE Infektionen	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Infektionen ohne COVID-19	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Infektionen ohne COVID-19 mit CTCAE Grad ≥ 3	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
Infektionen ohne COVID-19 mit CTCAE Grad < 3	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
SUE Infektionen ohne COVID-19	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
COVID-19	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
COVID-19 mit CTCAE Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
COVID-19 mit CTCAE Grad < 3	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	n.d.
SUE COVID-19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit CTCAE Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit CTCAE Grad < 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE Vorhofflimmern oder Vorhofflattern	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Datenschnitt: 29. August 2023; ITT Analysis Set.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ITT: Intention to Treat; n.d.: nicht berechnet; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-65 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 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
<b>Mortalität</b>															
Gesamtüberleben	0,852	0,815	0,806	0,052	0,644	0,667	0,617	1,000	0,990	0,216	0,694	0,987	<b>0,029</b>	0,874	NB
<b>Morbidität</b>															
Zeit bis zur Folgebehandlung	0,746	0,173	0,287	0,612	0,715	0,067	0,933	0,848	0,187	0,142	0,143	0,184	<b>0,011</b>	0,910	NB
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte)															
Appetitlosigkeit	0,913	0,342	0,250	0,246	0,170	0,412	0,993	0,585	0,501	0,440	<b>0,039</b>	0,108	0,308	0,636	NB
Diarrhö	0,141	0,820	0,829	0,583	0,963	0,802	0,310	1,000	0,229	0,190	0,940	0,236	0,972	0,080	NB
Dyspnoe	0,623	0,677	0,750	NB	0,992	0,701	0,992	0,609	0,338	<b>0,007</b>	0,133	0,857	NB	NB	NB
Fatigue	0,764	0,918	0,379	0,275	0,234	0,889	0,886	0,687	0,856	0,230	0,876	0,244	0,315	0,619	NB
Verstopfung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,995	NB	NB	NB	NB	0,995	NB	NB	NB
Schlaflosigkeit	0,519	0,534	0,951	0,872	0,898	0,288	0,993	0,433	0,216	0,178	0,087	0,992	0,185	NB	NB
Übelkeit und Erbrechen	NB	0,746	NB	NB	0,796	0,712	0,994	0,477	0,282	0,994	0,812	0,992	0,308	NB	NB
Schmerz	0,229	0,223	0,359	0,640	0,713	0,572	0,991	1,000	0,232	0,588	0,121	0,448	0,626	0,235	NB
Symptomskalen basierend auf EORTC Item Listen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte)															
CLL/SLL Symptome	0,766	0,168	0,250	0,254	0,712	0,592	0,990	0,875	0,591	<b>0,041</b>	0,789	0,941	0,354	0,823	NB

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

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKI	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKI	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie de(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
Fatigue	0,359	0,461	0,989	0,430	0,914	0,644	0,990	0,628	0,931	0,204	0,085	0,990	0,412	0,534	NB
Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung															
PGIS	0,674	0,708	0,460	0,690	0,580	0,852	0,971	1,000	0,479	0,194	0,149	0,571	0,426	<b>0,004</b>	NB
PGIC	0,960	0,563	0,229	0,652	0,993	0,504	0,995	1,000	0,076	0,511	0,073	0,993	0,098	0,074	NB
EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)	0,640	0,262	0,839	0,881	0,168	1,000	0,991	1,000	0,343	0,455	0,086	0,608	0,514	0,112	NB
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)															
Globaler Gesundheitsstatus	0,937	0,926	0,173	0,438	0,775	0,506	0,994	0,177	0,963	<b>0,024</b>	0,082	0,689	0,059	0,497	NB
Kognitive Funktion	0,594	0,252	0,645	0,376	0,477	0,282	0,995	0,942	0,405	0,994	0,995	0,993	NB	0,993	NB
Emotionale Funktion	0,255	0,564	0,994	0,469	0,663	1,000	0,992	0,712	0,534	0,086	0,769	0,421	0,902	0,328	NB
Körperliche Funktion	0,821	0,998	0,080	0,911	0,370	0,511	0,994	1,000	0,352	0,099	0,761	0,387	0,610	0,499	NB
Rollenfunktion	0,245	0,489	0,482	0,389	0,127	0,057	0,670	0,107	0,185	0,333	0,274	0,088	0,067	0,545	NB
Soziale Funktion	0,819	0,258	0,359	0,140	0,449	0,922	0,652	1,000	0,800	0,174	<b>0,004</b>	0,089	<b>0,040</b>	0,873	NB
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des EORTC IL19															
Körperliche Funktion	0,669	0,717	0,172	0,958	0,974	0,465	0,433	0,743	0,481	0,081	0,892	0,729	0,957	0,424	NB
UE															
UE gesamt	0,946	0,493	0,547	0,447	0,913	0,616	0,573	<b>0,025</b>	0,436	0,140	0,666	0,138	<b>0,010</b>	0,680	NB
SUE	0,209	0,454	0,531	0,087	0,988	0,074	0,839	<b>0,023</b>	0,652	0,529	0,345	0,918	0,346	0,488	NB
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,175	0,625	0,110	<b>0,009</b>	0,862	0,098	0,774	0,246	0,188	0,730	<b>0,012</b>	0,963	0,115	0,109	NB

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

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE	0,991	0,349	0,417	0,357	0,370	0,457	0,788	0,939	0,426	0,991	0,569	0,437	<b>0,025</b>	0,958	NB
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE	0,991	0,542	0,626	0,196	0,418	0,306	0,854	0,834	0,321	0,991	0,463	0,995	NB	1,000	NB
Blutung	0,136	0,750	0,067	0,480	<b>0,034</b>	0,996	0,507	0,994	0,278	0,256	0,825	0,661	0,305	0,475	NB
Blutung mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Blutung mit CTCAE Grad < 3	0,079	0,900	<b>0,037</b>	0,618	<b>0,049</b>	0,990	0,444	1,000	0,342	0,256	0,616	0,799	0,305	0,602	NB
SUE Blutung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Blaue Flecken	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Blaue Flecken mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Blaue Flecken mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Blaue Flecken	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Petechien und Purpura	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Petechien und Purpura mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Petechien und Purpura mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Petechien und Purpura	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Hämorrhagie	0,050	0,517	<b>0,038</b>	0,437	<b>0,040</b>	0,935	0,626	0,869	0,294	0,831	NB	0,315	0,897	0,320	NB
Hämorrhagie mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Hämorrhagie mit CTCAE Grad < 3	<b>0,030</b>	0,679	<b>0,021</b>	0,593	NB	0,920	0,546	0,933	0,368	0,831	NB	0,395	0,897	0,399	NB
SUE Hämorrhagie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Anämie	0,248	0,441	0,813	0,777	0,827	0,233	0,720	0,169	0,733	0,455	0,989	0,991	0,339	0,194	NB

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

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
Anämie mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	0,888	NB	0,873	0,994	NB	1,000	0,906	NB	0,494	NB	0,994	0,994	NB	NB
Anämie mit CTCAE Grad < 3	0,425	0,186	0,396	NB	NB	NB	0,985	1,000	NB	0,355	0,437	0,993	NB	0,415	NB
SUE Anämie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Thrombozytopenie	0,355	0,995	0,481	0,992	0,740	0,748	0,993	0,894	NB	0,993	0,167	0,590	0,993	0,981	NB
Thrombozytopenie mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	0,604	0,632	0,994	NB	NB	0,993	1,000	NB	0,993	NB	0,906	NB	0,866	NB
Thrombozytopenie mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Thrombozytopenie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Neutropenie	0,381	0,641	0,508	0,729	0,713	0,815	0,989	0,623	0,904	0,292	0,501	0,523	0,613	0,236	NB
Neutropenie mit CTCAE Grad ≥ 3	0,359	0,964	0,226	0,714	0,823	0,802	1,000	0,863	0,556	0,223	0,845	0,238	0,884	0,276	NB
Neutropenie mit CTCAE Grad < 3	0,994	NB	NB	NB	NB	NB	0,994	NB	NB	0,782	NB	0,765	NB	NB	NB
SUE Neutropenie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Infektionen	0,154	0,659	0,379	0,562	<b>0,017</b>	0,859	0,322	0,957	0,715	0,507	0,577	0,628	<b>0,013</b>	0,282	NB
Infektionen mit CTCAE Grad ≥ 3	0,504	0,703	0,301	0,158	0,248	0,934	0,992	0,553	0,106	0,489	0,835	0,530	0,457	0,546	NB
Infektionen mit CTCAE Grad < 3	<b>0,048</b>	0,453	0,345	0,506	<b>0,034</b>	0,868	0,410	0,765	0,593	0,329	0,360	0,451	<b>0,023</b>	0,481	NB
SUE Infektionen	0,923	0,593	0,437	0,666	0,189	0,943	0,625	0,505	0,381	0,631	0,913	0,673	0,132	0,852	NB
Infektionen ohne COVID-19	0,353	0,595	0,290	0,356	<b>0,022</b>	0,836	0,343	0,996	0,972	0,698	0,778	0,914	<b>0,048</b>	0,596	NB
Infektionen ohne COVID-19 mit CTCAE Grad ≥ 3	0,486	0,782	0,506	0,057	0,385	0,928	0,993	0,528	<b>0,029</b>	0,465	0,583	0,881	0,992	0,807	NB
Infektionen ohne COVID-19 mit CTCAE Grad < 3	0,252	0,445	0,145	0,386	<b>0,026</b>	0,989	0,335	0,951	0,921	0,599	0,800	0,743	0,056	0,881	NB
SUE Infektionen ohne COVID-19	0,957	0,710	0,390	0,181	0,295	0,806	0,993	0,512	0,144	0,984	0,696	0,991	0,326	0,893	NB

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

Endpunkt	Subgruppe														
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
COVID-19	0,990	0,459	0,130	0,129	0,757	0,887	0,749	1,000	0,200	0,076	0,747	0,375	0,993	0,832	NB
COVID-19 mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
COVID-19 mit CTCAE Grad < 3	0,992	0,855	0,108	NB	0,804	0,717	0,992	1,000	NB	<b>0,034</b>	0,769	0,780	1,000	0,772	NB
SUE COVID-19	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Vorhofflimmern oder Vorhofflattern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ITT: Intention to Treat; NB: Nicht berechnet; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient’s Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsarm aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable.

Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind.

*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.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse pro Endpunkt für alle Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest dargestellt, alle weiteren Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier Plots der Subgruppenanalysen finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe komplexer Karyotyp ( $p=0,029$ ).

Tabelle 4-66: Subgruppen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,029)</b>					
Ja	10/28 (35,7)	27,1 [26,25; NE]	13/28 (46,4)	NE [8,97; NE]	0,60 [0,25; 1,40] 0,230

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
Nein	6/12 (50,0)	NE [3,19; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	4,15 [0,48; 36,11] 0,165

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.  
b: In Monaten.  
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.

Der Effekt der einzelnen Kategorien gemessen anhand des HR war nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.2 Zeit bis zur Folgebehandlung – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe komplexer Karyotyp ( $p=0,011$ ).

Tabelle 4-67: Subgruppen für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,011)</b>					
Ja	11/28 (39,3)	29,7 [12,78; NE]	26/28 (92,9)	5,2 [3,78; 8,97]	0,19 [0,09; 0,41] <0,001
Nein	7/12 (58,3)	16,0 [3,19; NE]	6/14 (42,9)	17,9 [2,83; NE]	0,41 [0,10; 1,77] 0,222

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Die Effekte der Subgruppenkategorien wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

#### 4.3.1.3.2.3 Symptomatik – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe Chromosomenanomalie del(17p) ( $p=0,039$ ).

Tabelle 4-68: Subgruppen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,039)</b>					
Ja	1/20 (5,0)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	16,6 [2,76; NE]	0,12 [0,01; 1,06] 0,025
Nein	7/33 (21,2)	NE [5,36; NE]	5/27 (18,5)	22,0 [16,36; NE]	1,26 [0,39; 4,06] 0,676

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe Beta2-Microglobulin ( $p=0,007$ ).

Tabelle 4-69: Subgruppen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,007)</b>					
$\leq 3,5$ mg/L	5/11 (45,5)	5,5 [2,60; NE]	3/16 (18,8)	NE [2,76; NE]	2,36 [0,50; 11,17] 0,279
$> 3,5$ mg/L	4/44 (9,1)	NE [16,39; NE]	7/32 (21,9)	NE [2,83; NE]	0,07 [0,01; 0,61] 0,003

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe Beta2-Microglobulin ( $p=0,041$ ).

Tabelle 4-70: Subgruppen für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,041)</b>					
$\leq 3,5$ mg/L	5/11 (45,5)	2,8 [0,92; NE]	3/16 (18,8)	16,6 [1,77; NE]	3,09 [0,52; 18,59] 0,205
$> 3,5$ mg/L	9/44 (20,5)	24,6 [13,01; NE]	8/35 (22,9)	7,4 [2,76; NE]	0,32 [0,09; 1,12] 0,061

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Bei keiner der Subgruppenkategorien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

#### 4.3.1.3.2.4 Gesundheitszustand – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe TP53-Mutation (p=0,004).

Tabelle 4-71: Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,004)</b>					
Ja	4/22 (18,2)	NE [6,93; NE]	5/14 (35,7)	4,6 [0,92; NE]	0,21 [0,04; 0,97] 0,035
Nein	9/29 (31,0)	19,5 [2,73; NE]	3/38 (7,9)	NE [NE; NE]	3,16 [0,83; 12,01] 0,074

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht;					
PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53					
a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Es liegt keine medizinische Rationale für eine Effektmofifikation vor und der Interaktionstest in der Subgruppe war für keinen weiteren Endpunkt statistisch signifikant, weshalb von keiner relevanten Effektmofifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigten sich keine weiteren statistisch signifikanten Interaktionen in den Subgruppen.

#### 4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe Beta2-Microglobulin ( $p=0,024$ ).

Tabelle 4-72: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,024)</b>					
$\leq 3,5$ mg/L	5/11 (45,5)	3,7 [2,76; NE]	1/16 (6,3)	NE [2,83; NE]	> 100 [0,00; NE] 0,035
> 3,5 mg/L	11/44 (25,0)	24,6 [10,84; NE]	7/32 (21,9)	NE [2,83; NE]	0,52 [0,17; 1,62] 0,255

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.					
a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Aufgrund der Unsicherheit der Schätzung des Effekts wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe Chromosomenanomalie del(17p) ( $p=0,004$ ) sowie in der Subgruppe komplexer Karyotyp ( $p=0,040$ ).

Tabelle 4-73: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$  Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,004)</b>					
Ja	3/20 (15,0)	NE [5,59; NE]	6/22 (27,3)	5,6 [2,76; NE]	0,18 [0,03; 0,89] 0,019
Nein	12/33 (36,4)	16,6 [3,68; NE]	6/27 (22,2)	11,0 [5,55; NE]	1,92 [0,68; 5,41] 0,227
<b>Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,040)</b>					
Ja	5/27 (18,5)	19,3 [16,66; NE]	9/25 (36,0)	5,7 [2,76; NE]	0,18 [0,05; 0,67] 0,004

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Nein	4/10 (40,0)	4,1 [2,76; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,76; NE]	3,65 [0,64; 20,80] 0,124

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.  
 CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer;  
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30;  
 RCT: randomisierte, kontrollierte Studie  
 a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.  
 b: In Monaten.  
 c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.  
 Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.  
 Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Die Effekte der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich keine weiteren statistisch signifikanten Interaktionen in den Subgruppen.

#### 4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen

##### *Gesamtraten unerwünschter Ereignisse*

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE (jeglicher Schweregrad) zeigten sich statistisch signifikante Interaktion in den Subgruppen Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p=0,025) sowie komplexer Karyotyp (p=0,010).

Tabelle 4-74: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,025)</b>					
Krankheitsprogress	38/42 (90,5)	0,4 [0,23; 0,99]	44/45 (97,8)	0,3 [0,03; 0,53]	0,59 [0,37; 0,92] 0,026
Toxizität	7/7 (100,0)	0,8 [0,10; 1,91]	6/6 (100,0)	1,1 [0,39; NE]	1,17 [0,35; 3,91] 0,878
Andere	8/9 (88,9)	1,7 [0,03; 3,71]	5/5 (100,0)	0,1 [0,03; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,004
<b>Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,010)</b>					
Ja	24/27 (88,9)	1,1 [0,16; 1,91]	28/28 (100,0)	0,2 [0,03; 0,46]	0,34 [0,18; 0,64] <0,001
Nein	12/12 (100,0)	0,8 [0,10; 1,87]	11/12 (91,7)	0,9 [0,03; 1,41]	1,04 [0,44; 2,43] 0,920
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Die Effekte der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppen Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p=0,023).

Tabelle 4-75: Subgruppen für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,023)</b>					
Krankheitsprogress	24/42 (57,1)	12,3 [6,90; 18,89]	22/45 (48,9)	8,0 [3,38; NE]	0,83 [0,46; 1,51] 0,539
Toxizität	6/7 (85,7)	4,7 [0,10; 16,76]	2/6 (33,3)	NE [1,41; NE]	1,51 [0,25; 9,16] 0,652
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	4/5 (80,0)	2,3 [0,10; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,005

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.  
 BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)  
 a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.  
 b: In Monaten.  
 c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.  
 Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE CTCAE Grad  $\geq 3$  zeigten sich statistisch signifikante Interaktionen in den Subgruppen Rai-Stadium ( $p=0,009$ ) und Chromosomenanomalie del(17p) ( $p=0,012$ ).

Tabelle 4-76: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,009)</b>					
0-II	8/22 (36,4)	NE [5,78; NE]	21/26 (80,8)	2,3 [1,41; 2,79]	0,22 [0,09; 0,52] <0,001
III-IV	24/32 (75,0)	3,1 [1,77; 4,83]	22/29 (75,9)	2,8 [0,56; 5,72]	0,83 [0,46; 1,51] 0,559
<b>Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,012)</b>					
Ja	10/20 (50,0)	10,8 [1,77; NE]	21/25 (84,0)	1,8 [0,46; 2,79]	0,23 [0,10; 0,57] <0,001
Nein	22/35 (62,9)	4,2 [2,76; 11,76]	21/29 (72,4)	3,3 [1,97; 7,23]	0,79 [0,43; 1,46] 0,449
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Die Effekte der Subgruppenkategorien wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund von UE zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe komplexer Karyotyp (p=0,025).

Tabelle 4-77: Subgruppen für Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,025)</b>					
Ja	3/27 (11,1)	29,4 [NE; NE]	10/28 (35,7)	10,1 [7,23; NE]	0,12 [0,03; 0,57] 0,002
Nein	3/12 (25,0)	NE [2,79; NE]	1/12 (8,3)	NE [8,77; NE]	2,35 [0,21; 25,97] 0,473
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Blutung (jeglicher Schweregrad) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe ECOG Performance Status (p=0,034).

Tabelle 4-78: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)</b>					
0	10/23 (43,5)	NE [2,66; NE]	1/20 (5,0)	NE [NE; NE]	10,55 [1,34; 83,05] 0,006
1-2	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	0,79 [0,26; 2,35] 0,662
<p>Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.</p> <p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p> <p>a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.</p> <p>b: In Monaten.</p> <p>c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.</p> <p>Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.</p> <p>Blutung PT: Blutblase, Hirnblutung, Bindehautblutung, Kontusion, Blutung des Ohrs, Ekchymose, Epistaxis, Augenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptoe, Blutung Mund, Muskelblutung, Blutblase am Mund, Petechien, Kontusion nach dem Eingriff, Blutung nach einem Eingriff, Purpura, Rektalblutung, Blutung der Sklera, Hautblutung, Subdurales Hämatom, Ulkus mit Blutung, Vaginale Blutung, Wundblutung.</p>					

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Blutung (CTCAE Grad < 3) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in den Subgruppen Geografische Region (p=0,037) und ECOG Performance Status (p=0,049).

Tabelle 4-79: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,037)</b>					
Europa	11/39 (28,2)	NE [9,23; NE]	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	10,59 [1,36; 82,49] 0,005
Andere	5/19 (26,3)	NE [10,84; NE]	6/22 (27,3)	NE [4,04; NE]	0,78 [0,23; 2,61] 0,687
<b>ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,049)</b>					
0	10/23 (43,5)	NE [2,66; NE]	1/20 (5,0)	NE [NE; NE]	10,55 [1,34; 83,05] 0,006
1-2	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	0,92 [0,30; 2,86] 0,878
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Blutung PT: Blutblase, Hirnblutung, Bindehautblutung, Kontusion, Blutung des Ohrs, Ekchymose, Epistaxis, Augenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptoe, Blutung Mund, Muskelblutung, Blutblase am Mund, Petechien, Kontusion nach dem Eingriff, Blutung nach einem Eingriff, Purpura, Rektalblutung, Blutung der Sklera, Hautblutung, Subdurales Hämatom, Ulkus mit Blutung, Vaginale Blutung, Wundblutung.					

Die Effekte der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in den Subgruppen Geografische Region ( $p=0,038$ ) und ECOG Performance Status ( $p=0,040$ ).

Tabelle 4-80: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,038)</b>					
Europa	10/39 (25,6)	NE [12,58; NE]	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	3,90 [0,84; 18,08] 0,062
Andere	2/19 (10,5)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	NE [4,04; NE]	0,36 [0,07; 1,90] 0,211
<b>ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,040)</b>					
0	8/23 (34,8)	NE [3,94; NE]	1/20 (5,0)	NE [NE; NE]	7,80 [0,97; 62,84] 0,023
1-2	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	0,44 [0,12; 1,64] 0,208
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Hämorrhagie PT: Blutblase, Hirnblutung, Bindehautblutung, Blutung des Ohrs, Epistaxis, Augenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptoe, Blutung Mund, Muskelblutung, Blutblase am Mund, Blutung nach einem Eingriff, Rektalblutung, Blutung der Sklera, Hautblutung, Subdurales Hämatom, Ulkus mit Blutung, Vaginale Blutung, Wundblutung.					

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie in der Subgruppe ECOG Performance Status wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Der Effekt der einzelnen Kategorien in der Subgruppe Geografische Region war nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Hämorrhagie (CTCAE Grad < 3) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in den Subgruppen Alter ( $p=0,030$ ) und Geografische Region ( $p=0,021$ ).

Tabelle 4-81: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,030)</b>					
< 65 Jahre	3/22 (13,6)	NE [12,58; NE]	5/23 (21,7)	NE [4,04; NE]	0,39 [0,09; 1,76] 0,206
≥ 65 Jahre	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	1/33 (3,0)	NE [NE; NE]	7,67 [0,97; 60,68] 0,023
<b>Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,021)</b>					
Europa	10/39 (25,6)	NE [12,58; NE]	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	7,89 [1,00; 62,47] 0,021
Andere	2/19 (10,5)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	NE [4,04; NE]	0,36 [0,07; 1,90] 0,211

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Hämorrhagie PT: Blutblase, Hirnblutung, Bindehautblutung, Blutung des Ohrs, Epistaxis, Augenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptoe, Blutung Mund, Muskelblutung, Blutblase am Mund, Blutung nach einem Eingriff, Rektalblutung, Blutung der Sklera, Hautblutung, Subdurales Hämatom, Ulkus mit Blutung, Vaginale Blutung, Wundblutung.					

Die Effekte der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien wiesen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Infektionen (jeglicher Schweregrad) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in den Subgruppen ECOG Performance Status (p=0,017) und Komplexer Karyotyp (p=0,013).

Tabelle 4-82: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,017)</b>					
0	16/23 (69,6)	3,6 [1,51; 19,02]	5/20 (25,0)	NE [5,72; NE]	2,76 [0,96; 7,94] 0,053

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
1-2	20/35 (57,1)	6,1 [2,46; NE]	24/36 (66,7)	2,3 [1,48; 4,57]	0,55 [0,30; 1,02] 0,054
<b>Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,013)</b>					
Ja	15/27 (55,6)	10,2 [2,76; NE]	18/28 (64,3)	3,4 [1,28; 7,98]	0,46 [0,22; 0,96] 0,035
Nein	10/12 (83,3)	3,2 [1,45; 20,90]	3/12 (25,0)	NE [1,48; NE]	2,50 [0,62; 10,09] 0,186
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Infektionen: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.					

Der Effekt der einzelnen Kategorien in der Subgruppe ECOG Performance Status war nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie der Subgruppe komplexer Karyotyp wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Infektionen (CTCAE Grad < 3) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in den Subgruppen Alter (p=0,048), ECOG Performance Status (p=0,034) und Komplexer Karyotyp (p=0,023).

Tabelle 4-83: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,048)</b>					
< 65 Jahre	9/22 (40,9)	19,0 [2,99; NE]	10/23 (43,5)	5,0 [1,74; NE]	0,54 [0,20; 1,44] 0,217
≥ 65 Jahre	27/36 (75,0)	4,0 [2,46; 10,22]	15/33 (45,5)	9,3 [1,97; NE]	1,27 [0,65; 2,50] 0,481
<b>ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)</b>					
0	16/23 (69,6)	4,0 [1,51; 19,02]	5/20 (25,0)	NE [13,11; NE]	2,65 [0,92; 7,60] 0,063
1-2	20/35 (57,1)	11,8 [2,79; 20,90]	20/36 (55,6)	3,4 [1,48; 9,26]	0,61 [0,31; 1,17] 0,132
<b>Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,023)</b>					
Ja	15/27 (55,6)	10,2 [3,48; NE]	16/28 (57,1)	4,6 [1,28; 9,26]	0,48 [0,22; 1,05] 0,060
Nein	10/12 (83,3)	3,2 [1,45; 20,90]	3/12 (25,0)	13,1 [1,48; NE]	2,06 [0,50; 8,55] 0,309
<p>Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.</p> <p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)</p> <p>a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.</p> <p>b: In Monaten.</p> <p>c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.</p> <p>Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.</p> <p>Infektionen: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.</p>					

Der Effekt der einzelnen Kategorien in den Subgruppen war nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in den Subgruppen ECOG Performance Status (p=0,022) und Komplexer Karyotyp (p=0,048).

Tabelle 4-84: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,022)</b>					
0	15/23 (65,2)	4,1 [1,51; 19,02]	4/20 (20,0)	NE [5,72; NE]	3,65 [1,16; 11,44] 0,019
1-2	19/35 (54,3)	8,1 [2,63; NE]	21/36 (58,3)	3,7 [1,74; 9,26]	0,69 [0,36; 1,30] 0,248
<b>Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,048)</b>					
Ja	15/27 (55,6)	10,2 [2,76; NE]	14/28 (50,0)	7,2 [3,19; NE]	0,72 [0,33; 1,57] 0,409
Nein	10/12 (83,3)	3,2 [1,45; 20,90]	3/12 (25,0)	NE [1,48; NE]	2,50 [0,62; 10,09] 0,186
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Infektionen ohne COVID-19: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ohne PT COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, Coronavirus-Infektion, SARS-CoV-2-Test positiv.					

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie der Subgruppe ECOG Performance Status wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Der Effekt der einzelnen Kategorien in der Subgruppe Komplexer Karyotyp war nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Infektionen ohne COVID-19 (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe Bulky-Disease ( $p=0,029$ ).

Tabelle 4-85: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad  $\geq 3$ : Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,029)</b>					
< 5 cm	7/31 (22,6)	NE [16,76; NE]	7/23 (30,4)	24,5 [5,72; NE]	0,60 [0,20; 1,80] 0,352
$\geq 5$ cm	10/25 (40,0)	15,1 [5,13; NE]	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	3,13 [0,84; 11,61] 0,072

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SARS-CoV-2: Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: In Monaten.

c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Infektionen ohne COVID-19: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ohne PT COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, Coronavirus-Infektion, SARS-CoV-2-Test positiv.

Der Effekt der einzelnen Kategorien war nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Infektionen ohne COVID-19 (CTCAE Grad < 3) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe ECOG Performance Status (p=0,026).

Tabelle 4-86: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,026)</b>					
0	15/23 (65,2)	4,1 [1,51; 19,02]	4/20 (20,0)	NE [13,11; NE]	3,49 [1,12; 10,92] 0,023
1-2	18/35 (51,4)	15,5 [3,48; 20,96]	18/36 (50,0)	5,6 [1,74; NE]	0,71 [0,36; 1,40] 0,317
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)					
a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.					
b: In Monaten.					
c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Infektionen ohne COVID-19: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ohne PT COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, Coronavirus-Infektion, SARS-CoV-2-Test positiv.					

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE COVID-19 (CTCAE Grad < 3) zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppe Beta2-Microglobulin (p=0,034).

Tabelle 4-87: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes <sup>a</sup>		HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)</b>					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [7,39; NE]	3/17 (17,6)	NE [4,83; NE]	2,20 [0,35; 13,74] 0,387
> 3,5 mg/L	5/46 (10,9)	NE [NE; NE]	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	0,16 [0,03; 0,76] 0,012

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

CLL: Chronische lymphatische Leukämie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del: Deletion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht;

PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SARS-CoV-2: Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2)

a: Unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: In Monaten.

c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

COVID-19 PT: COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung, Coronavirus-Infektion, SARS-CoV-2-Test positiv.

Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie wies dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Für UESI zeigten sich keine weiteren statistisch signifikanten Interaktionen in den Subgruppen.

### **Häufige unerwünschte Ereignisse**

Subgruppenanalysen zu signifikanten UE nach SOC und PT finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G.

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen zeigte keine relevante Effektmodifikation.

#### 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).

Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Studienbericht	Einträge in Studienregistern	Publikationen
<b>BRUIN CLL-321</b>	(47, 49)	clinicalTrials.gov: NCT04666038 (42)  EU-CTR: 2020-004554-30 (43)  ICTRP: NCT04666038 (44) JPRN-jRCT2021210031 (45) CTIS2023-507697-40-00 (46)	Nicht verfügbar
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

#### 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 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 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 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-93: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

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 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 4-94: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 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 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-97: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*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*

Nicht zutreffend.

#### 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.**

Nicht zutreffend.

#### 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 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Nicht zutreffend.

*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.*

Nicht zutreffend.

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 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 zutreffend.

#### **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).*

Nicht zutreffend.

### **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.*

Um das Ausmaß des Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung zu beurteilen, wurde eine RCT herangezogen, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. In der hier relevanten Zulassungsstudie CLL-321 wird die Intervention Pirtobrutinib verglichen mit Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. Es handelt sich dabei um eine offene Phase-3-Studie, die der Evidenzstufe Ib entspricht (3).

Das Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib wurde vom G-BA in zwei Teilpopulationen aufgeteilt: Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

(Population A) und Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B). Die Ergebnisse für Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A) werden ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt, da die Vergleichstherapie in der Studie nicht der durch den G-BA festgelegten ZVT entspricht. Die Ableitung eines Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich für Population B.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Zeit bis zur Folgebehandlung, Symptomatik und Gesundheitszustand mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, der EORTC Item Library-Symptomskalen, der EQ-5D VAS, des PGIC sowie PGIS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels der EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen sowie der Skala globaler Gesundheitsstatus sowie der Einzelskala EORTC IL19), und Sicherheit abgeleitet. Die Validität dieser Endpunkte wird als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Zudem weisen die Endpunkte zur Mortalität und Sicherheit jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Supportiv werden außerdem die klinisch relevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben sowie Tumoransprechen dargestellt, welche ebenfalls als valide und von niedrigem Verzerrungspotential eingestuft werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2 sowie Abschnitte 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3).

Die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zur ZVT für erwachsene Patienten mit r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, besitzen somit im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für die Endpunkte zur Mortalität und Sicherheit die Ableitung von Hinweisen und für Endpunkte zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ableitung von Anhaltspunkten zu (4).

#### **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 r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie CLL-321.

Die wesentlichen demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Patienten in der Studie CLL-321 stimmen mit der Zielpopulation der Patienten mit CLL in Deutschland überein. Die Patienten stammten fast ausschließlich aus westlichen Ländern mit ähnlichem Versorgungsstandard der CLL wie Deutschland (neben Deutschland u. a. Australien, Frankreich, Italien, Polen, USA, Vereinigtes Königreich) und erhielten leitliniengerechte Vortherapien. Bei den Patienten der Studie CLL-321 handelt es sich 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 Ergebnisse der Studie CLL-321 sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die nachfolgende Tabelle 4-100 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 4-100: 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

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>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (ergänzend)	<b>HR: 0,48 [0,30; 0,75], &lt;0,001</b>	_b
Tumoransprechen (ergänzend)		
Gesamtansprechrare	RR: 1,52 [0,96; 2,42], 0,071	
Gesamtansprechrare (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	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 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	
<b>Patientenberichteter Gesundheitszustand</b>		
PGIS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>c</sup>	HR: 1,28 [0,56; 2,95], 0,554	
PGIC (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>c</sup>	<b>HR: 0,26 [0,09; 0,75], 0,009</b>	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung [≥ 15 Punkte])	HR: 1,08 [0,44; 2,61], 0,870	

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>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ( $\geq 10$ Punkte) des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen 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	
<b>Sicherheit</b>		
<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	
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	

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
Anämie (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 1,25 [0,57; 2,72], 0,584 HR: 1,83 [0,55; 6,06], 0,315 NE <sup>d</sup>	
Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	<b>HR: 0,29 [0,10; 0,82], 0,014</b> HR: 0,49 [0,16; 1,55], 0,216 HR: 0,33 [0,03; 3,80], 0,354	
Neutropenie (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	<b>HR: 0,47 [0,24; 0,92], 0,024</b> <b>HR: 0,45 [0,22; 0,91], 0,024</b> HR: 0,16 [0,02; 1,49], 0,069	
Infektionen (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 0,87 [0,52; 1,44], 0,581 HR: 1,17 [0,56; 2,43], 0,683 HR: 1,13 [0,54; 2,38], 0,739	
Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 1,07 [0,63; 1,83], 0,802 HR: 1,20 [0,54; 2,67], 0,653 HR: 1,22 [0,52; 2,84], 0,651	
COVID-19 (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	<b>HR: 0,39 [0,16; 0,96], 0,034</b> HR: 1,65 [0,31; 8,75], 0,555 HR: 1,04 [0,24; 4,48], 0,959	
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 1,74 [0,17; 17,51], 0,633 NE <sup>d</sup> 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>	

<b>Endpunkt in der Studie CLL-321</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Pirtobrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</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>c</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>	
<i>Zeit bis zum ersten UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT<sup>c</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>	

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
Gefäßkrankungen (SOC)	HR: 0,00 [0,00; NE], 0,043	
<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 errechenbar/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; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; 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>		

Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse für Population B beschrieben; die Ergebnisse für Population A werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

## 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 (5).

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 (HR [95%-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 (8).

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 reduzierte sich demnach unter Pirtobrutinib um 52%.

### *Tumoransprechen (ergänzend)*

Das Tumoransprechen ist ein wichtiger Indikator für die Antitumoraktivität eines Wirkstoffs und damit für den Therapieerfolg (5). 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 (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

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

### ***Patientenberichtete Symptomatik***

Die patientenberichtete Symptomatik ist für den Patienten direkt spürbar und stellt eine Belastung auf körperlicher und psychischer Ebene dar (21). 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.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie Symptomskalen zu CLL/SLL Symptomen und Fatigue basierend auf EORTC Item Listen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

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 PGIC- und PGIS-Fragebögen sowie der EQ-5D-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 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 führte Pirtobrutinib zu einer großen Verbesserung des therapierelevanten 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 (35-38). 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 IL19** 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 von 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 der 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** (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) wurden bei 58,6% der Patienten im Pirtobrutinib-Arm und bei 76,8% der Patienten unter einer Therapie 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 **SUE** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich folgender **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)** (HR [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,82];  $p=0,014$ ),
- **Neutropenie (jeglicher Schweregrad)** (HR [95%-KI]: 0,47 [0,24; 0,92];  $p=0,024$ ),
- **Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )** (HR [95%-KI]: 0,45 [0,22; 0,91];  $p=0,024$ ) sowie
- **COVID-19 (jeglicher Schweregrad)** (HR [95%-KI]: 0,39 [0,16; 0,96];  $p=0,034$ ).

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 SOC und PT** zeigten sich in der Ereigniszeitanalyse statistisch signifikante Vorteile für Pirtobrutinib

**nach SOC /PT jeglicher Schweregrad für**

- 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
- 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, was das gute Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib unterstreicht.

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen zeigte keine relevante Effektmodifikation.

In der bewertungsrelevanten Studie CLL-321 wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Auch bei den unter den bisherigen, kovalenten BTKi aufgetretenen typischen UE (z. B. Blutungen) ergaben sich für Pirtobrutinib keine Nachteile, was die Bedeutung der nicht-kovalenten BTK-Bindung unterstreicht. Das gute Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib spiegelte sich außerdem in einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Folgebehandlung, in welcher Patienten frei von therapielimitierenden Toxizitäten waren, wider.

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**

Obwohl sich die Prognose der CLL mit der Einführung neuer, zielgerichteter Therapieoptionen in den letzten Jahren verbessert hat, bleibt die CLL eine unheilbare Erkrankung, die mit zum Teil schwerwiegenden Symptomen und signifikanten Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht (35-37). Studien zufolge nehmen die Symptomatik und die Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Patienten mit dem Fortschreiten der Therapielinie weiter zu (37, 38).

Gemäß Leitlinienempfehlung besteht die bevorzugte Behandlung der r/r CLL nach BTKi-Vorthherapie in einer Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab oder einer Venetoclax-Monotherapie (12). Dabei ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Patienten für eine solche Therapie geeignet sind. So sollte eine Venetoclax-basierte Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund des erhöhten Risikos eines Tumorlysesyndroms (TLS) nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen (12). Für Patienten, die bereits mit einem BTKi und einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, lässt sich anhand aktueller Leitlinien keine Standardtherapie ableiten. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung erfolgt daher abhängig von der Erfahrung der Behandler und unter Abwägung aller verfügbaren Therapieoptionen, darunter eine Re-Therapie mit kovalenten BTKi (50-52). 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. Bei den Patienten der bewertungsrelevanten Studie CLL-321 handelt es sich 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.

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. Neben signifikanten Vorteilen im Hinblick auf die patientenberichtete Symptomatik und den patientenberichteten Gesundheitszustand zeichnet sich Pirtobrutinib vor allem durch ein gutes Sicherheitsprofil aus, das dem der Vergleichstherapie deutlich überlegen ist. Die beobachteten UE unter Pirtobrutinib waren größtenteils vom CTCAE-Grad 1 oder 2 und nur 17,2% Patienten brachen die Pirtobrutinib-Behandlung aufgrund von UE ab. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie der CLL kommt der Verbesserung der Symptomatik und der Reduktion von UE ein besonders hoher Stellenwert zu. Ein weiterer, entscheidender Mehrwert von Pirtobrutinib besteht in der Hemmung der BTK-Mutante BTK C481. Mutationen in der BTK, insbesondere am C481-Amnosäurerest, sind maßgeblich an der Entwicklung von Resistenzen gegenüber kovalenten BTKi und damit für deren Wirksamkeitsverlust verantwortlich (53, 54). Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung nach Fortschreiten unter oder nach einer BTKi-basierten Therapie nun weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib) und nicht-kovalenten BTKi (Pirtobrutinib) ermöglicht wird. Auf diese Weise bleibt der für die CLL-Pathogenese hochrelevante BCR-Signalweg weiterhin therapeutisch zugänglich. 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 steht nun erstmals ein Wirkstoff zur Verfügung, der speziell für BTKi-vorbehandelte Patienten mit CLL zugelassen ist.

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

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz liegt für Pirtobrutinib daher ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** 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 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Population A:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	Zusatznutzen nicht belegt <sup>a</sup>
<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	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: 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.	

#### 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.*

Nicht zutreffend.

##### 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</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>20</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>21</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:

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</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>20</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>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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 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. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: März 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-396-z (2021-B-038). Pirtobrutinib (Loxo-305) zur Behandlung der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO\\_2024-09-19\\_iK\\_2025-01-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf). [Zugriff am: 26.02.2025]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0. 2023.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-038: Loxo-305 zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2021.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
8. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.
9. 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: 19.02.2025]
10. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre M, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol*. 2015;22(3):e148-56.
  11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 2.0, 2024, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2024.
  12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 10.01.2025]
  13. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. 1993(0027-8874 (Print)).
  14. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 19.02.2025]
  15. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1713-21.
  16. Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, Kulyaba Y, Kuliczowski K, Abdulkadyrov K, et al. Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide versus fludarabine and cyclophosphamide in the COMPLEMENT 2 trial of patients with relapsed CLL. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1598-606.
  17. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
  18. Ghia P, Barnes G, Yang K, Tam CS, Robak T, Brown JR, et al. Health-related quality-of-life in treatment-naïve CLL/SLL patients treated with zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab. *Curr Med Res Opin*. 2023:1-7.
  19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiviert/refraktär). 2023.
  20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020.

21. Morrison EJ, Flynn JM, Jones J, Byrd JC, Andersen BL. Individual differences in physical symptom burden and psychological responses in individuals with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2016;95(12):1989-97.
22. European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (EORTC). EORTC Quality of Life. Item Library. 2025. Verfügbar unter: <https://qol.eortc.org/item-library/>. [Zugriff am: 19.02.2025]
23. Kulis D, Bottomley A, Whittaker C, Poll-Franse LV, Darlington A-S, Holzner B, et al. The Use of The Eortc Item Library To Supplement Eortc Quality of Life Instruments. *Value in Health.* 2017;20:A775.
24. Bell JA, Galaznik A, Pompilus F, Strzok S, Bejar R, Scipione F, et al. A pragmatic patient-reported outcome strategy for rare disease clinical trials: application of the EORTC item library to myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. *J Patient Rep Outcomes.* 2019;3(1):35.
25. Loubert A., Creel K., Hess L.M., Regnault A., Payakachat N. CO115: Psychometric Evaluation of Customized Lymphoma-Specific Symptom Measures Using the EORTC QLQ-C30 and Item Library: Data From a Phase 1/2 Clinical Trial of Pirtobrutinib. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); Boston, MA. 2023.
26. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles MA. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open.* 2015;1(1):e000146.
27. Eremenco S, Chen WH, Blum SI, Bush EN, Bushnell DM, DeBusk K, et al. Comparing patient global impression of severity and patient global impression of change to evaluate test-retest reliability of depression, non-small cell lung cancer, and asthma measures. *Qual Life Res.* 2022;31(12):3501-12.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation,  $\geq 1$  Vortherapie). 2023.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). 2023.
30. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-30.
31. Montillo M, Illés Á, Robak T, Pristupa AS, Wach M, Egyed M, et al. Idelalisib addition has neutral to beneficial effects on quality of life in bendamustine/rituximab-treated patients: results of a phase 3, randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):173.
32. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res.* 2015;24(12):2895-906.
33. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2023.

34. Loxo Oncology Inc. Patient-Reported Outcome (PRO)-specific Statistical Analysis Plan for Clinical Study BRUIN CLL-321 (LOXO-BTK-20020) Version 1.0. 2023.
35. Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(9):1481-95.
36. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *Eur J Haematol*. 2004;72(6):381-9.
37. Buzaglo JS, Miller MF, Zaleta AK, Johnson J, McManus S, Karten C, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Patient Reported Outcomes and Quality of Life: Findings from the Cancer Experience Registry. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2122-.
38. Kay NE, Flowers CR, Weiss M, Lamanna N, Flinn IW, Grinblatt D, et al. Variation in Health-Related Quality of Life by Line of Therapy of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2012;120(21):3926.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 678. Treatment Switching in onkologischen Studien. 2018.
40. Loxo Oncology Inc. Statistical Analysis Plan for Clinical Study LOXO-BTK-20020 Version 3.0. 2023.
41. International CLL-IPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-90.
42. clinicaltrials.gov. NCT04666038: Study of LOXO-305 Versus Investigator's Choice (IdelaR or BR) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (BRUIN CLL-321). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666038>. [Zugriff am: 19.02.2025]
43. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 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). 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004554-30>. [Zugriff am: 19.02.2025]
44. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 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). 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666038>. [Zugriff am: 19.12.2024]
45. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 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. 2025. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210031>. [Zugriff am: 19.02.2025]
46. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 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).

2024. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTIS2023-507697-40-00>. [Zugriff am: 19.02.2025]
47. Loxo Oncology Inc. Clinical Study Report LOXO-BTK-20020. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator's Choice of Idelalisib plus Rituximab or Bendamustine plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-321). Version 1.0. 2024.
  48. Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2023.
  49. Loxo Oncology Inc. Clinical Study Report LOXO-BTK-20020. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator's Choice of Idelalisib plus Rituximab or Bendamustine plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-321). Version 2.0. 2024.
  50. Mato AR, Hess LM, Chen Y, Abada PB, König H, Pagel JM, et al. Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(1):57-67.
  51. Thompson MC, Roeker LE, Coombs CC, Jensen JL, Kamdar M, Skarbnik A, et al. Addressing a New Challenge in Chronic Lymphocytic Leukemia: Outcomes of Therapies after Exposure to Both a Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor and Venetoclax. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):2628-.
  52. Eyre TA, Hess LM, Sugihara T, He D, Khanal M, Pagel JM, et al. Clinical outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) who received treatment with a covalent BTK and BCL2 inhibitor in the United States: a real-world database study. *Leukemia & Lymphoma.* 2023;64(5):1005-16.
  53. Brullo C, Villa C, Tasso B, Russo E, Spallarossa A. Btk Inhibitors: A Medicinal Chemistry and Drug Delivery Perspective. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7641.
  54. Nakhoda S, Vistarop A, Wang YL. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2023;200(2):137-49.
  55. Loxo Oncology Inc. Clinical Protocol LOXO-BTK-20020: A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator's Choice of Idelalisib plus Rituximab or Bendamustine plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-321) Version 6.0. 2023.

**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>22</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>22</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****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 January 06, 2025	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.03.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to March 11, 2025;	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<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.	119
2	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1241199
3	1 and 2	8

**Embase**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.03.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2025 March 11	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<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.	491
2	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2493258
3	1 and 2	60

**Cochrane**

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2024	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.03.2025	
<b>Zeitsegment</b>	February 2025	
<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.	42

**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**

Nicht zutreffend.

**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](http://www.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/ 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****ClinicalTrials.gov (CT.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>	12.03.2025	
<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>	47	

**EU-Clinical Trials Register (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>	12.03.2025
<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

**WHO International Clinical Trial Registry Platform (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>	12.03.2025	
<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>	54	

**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**

Nicht zutreffend.

**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**

Nicht zutreffend.

**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**

Nicht zutreffend.

#### 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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	47	46 (Nr. 1 – 46)	1
EU-CTR	6	5 (Nr. 47 – 51)	1
ICTRP	54	51 (Nr. 52 – 102)	3
<b>Summe</b>	<b>107</b>	<b>102</b>	<b>5</b>

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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04477291">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04477291</a>	A1 andere Population
3.	NCT04623541	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04623541">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04623541</a>	A5 anderer Studientyp
4.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662255">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662255</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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04849416">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04849416</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. 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: 12.03.2025]. 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: 12.03.2025]. 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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134337">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05134337</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. 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. 2-18. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05172700">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05172700</a>	A5 anderer Studientyp
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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05176314">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05176314</a>	
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05254743">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05254743</a>	A3 andere Vergleichstherapie
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05317936">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05317936</a>	A5 anderer Studientyp
16.	NCT05529069	Phase II Study of Pirtobrutinib With Venetoclax In Relapsed-Refractory MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05529069">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05529069</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05536349">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05536349</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05602363">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05602363</a>	A5 anderer Studientyp
19.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05643235">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05643235</a>	A5 anderer Studientyp
20.	NCT05677919	MC210806 Phase 2 Study of MRD Guided, Fixed DuRation TherApy for Previously Untreated Chronic	A5 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Lymphocytic Leukemia with Pirtobrutinib and Venetoclax (MIRACLE). ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05677919">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05677919</a>	Studientyp
21.	NCT05734495	A Phase II Study Evaluating Venetoclax and Pirtobrutinib in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05734495">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05734495</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05833763">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05833763</a>	A5 anderer Studientyp
23.	NCT05990465	Phase I Study of LV20.19 CAR T-cells in Combination With Pirtobrutinib for Relapsed, Refractory B-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05990465">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05990465</a>	A5 anderer Studientyp
24.	NCT06104683	A Phase 2, Randomized Study of Pirtobrutinib Versus Placebo in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180967">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180967</a>	A1 andere Population
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.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180980">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180980</a>	
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190691">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190691</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06194214">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06194214</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215430">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215430</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215521">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06215521</a>	A1 andere Population
35.	NCT06252675	A Multicenter Phase 2 Study of Glofitamab With Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 12.03.2025].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06252675">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06252675</a>	
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06263491">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06263491</a>	A5 anderer Studientyp
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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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. 1-28. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06390956">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06390956</a>	A5 anderer Studientyp
40.	NCT06466122	Phase 2 Study of Combination Pirtobrutinib (LOXO-305) and Venetoclax in CLL Patients with Resistance to Covalent BTKi. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06466122">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06466122</a>	A5 anderer Studientyp
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. 1-30. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06522386">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06522386</a>	A5 anderer Studientyp
42.	NCT06553872	A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib and Brexucabtagene Autoleucl in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 8-23. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06553872">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06553872</a>	A1 andere Population
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. 1-03. [Zugriffsdatum: 12.03.2025].	A3 andere Vergleichstherapie

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06588478">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06588478</a>	
44.	NCT06721013	A Phase 1/2, Dose-finding Study Investigating the Safety and Efficacy of Pirtobrutinib in Adults with Immune Thrombocytopenia. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06721013">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06721013</a>	A1 andere Population
45.	NCT06812715	Clonal Dynamics of Chronic Lymphocytic Leukaemia Treated with Pirtobrutinib After Previous Treatment with Zanubrutinib. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06812715">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06812715</a>	A5 anderer Studientyp
46.	NCT06839872	BOSS: BTK Inhibitor Optimal Sequencing Study Phase II Open-label Single Arm Trial of Pirtobrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma After First-line Acalabrutinib Progression. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06839872">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06839872</a>	A5 anderer Studientyp
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
47.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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
48.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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
49.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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>	A3 andere Vergleichstherapie
50.	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: 12.03.2025].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <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>	
51.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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>			
52.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740529">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740529</a>	A5 anderer Studientyp
53.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04849416">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04849416</a>	A5 anderer Studientyp
54.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965493">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965493</a>	A2 andere Intervention
55.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05023980">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05023980</a>	A1 andere Population
56.	NCT05024045	A Phase 1 Study of Oral LOXO-338, a Selective BCL-2 Inhibitor, in Patients With Advanced Hematologic Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024045">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024045</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134337">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134337</a>	A5 anderer Studientyp
58.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134350">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05134350</a>	A1 andere Population
59.	NCT05172700	Expanded Access Program for Pirtobrutinib for Previously Treated B-Cell Cancers. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05172700">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05172700</a>	A5 anderer Studientyp
60.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176314">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176314</a>	A1 andere Population
61.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05254743">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05254743</a>	A3 andere Vergleichstherapie
62.	NCT05317936	Pirtobrutinib (LOXO-305) Consolidation for MRD Eradication in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL) Treated With Venetoclax. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05317936">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05317936</a>	A5 anderer Studientyp
63.	NCT05529069	Phase II Study of Pirtobrutinib With Venetoclax In Relapsed-Refractory MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05529069">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05529069</a>	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>5529069</u>	
64.	NCT05536349	Time-limited Triplet Combination of Pirtobrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Patients With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Richter Transformation (RT). ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536349">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536349</a>	A5 anderer Studientyp
65.	NCT05677919	MC210806 Phase 2 Study of MRD Guided, Fixed DuRation TherApy for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia with Pirtobrutinib and Venetoclax (MIRACLE). ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677919">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05677919</a>	A5 anderer Studientyp
66.	NCT05734495	A Phase II Study Evaluating Venetoclax and Pirtobrutinib in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734495">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734495</a>	A5 anderer Studientyp
67.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05833763">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05833763</a>	A5 anderer Studientyp
68.	NCT05990465	Phase I Study of LV20.19 CAR T-cells in Combination With Pirtobrutinib for Relapsed, Refractory B-cell Malignancies. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990465">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990465</a>	A5 anderer Studientyp
69.	NCT06104683	A Phase 2, Randomized Study of Pirtobrutinib Versus Placebo in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06104683">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06104683</a>	A1 andere Population
70.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06165146">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06165146</a>	A1 andere Population
71.	NCT06180954	A Phase I, Open-label, Two-part Study of the Absorption, Metabolism, Excretion, and the Absolute Bioavailability of [ <sup>14</sup> C]-LOXO-305 in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2024.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180954">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180954</a>	
72.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180967">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180967</a>	A1 andere Population
73.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180980">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180980</a>	A1 andere Population
74.	NCT06181006	A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-305 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06181006">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06181006</a>	A1 andere Population
75.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190678">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190678</a>	A1 andere Population
76.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190691">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190691</a>	A5 anderer Studientyp
77.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06194214">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06194214</a>	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>6194214</u>	
78.	NCT06252675	A Multicenter Phase 2 Study of Glofitamab With Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06252675">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06252675</a>	A5 anderer Studientyp
79.	NCT06258174	A Phase I, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Compare the PK of Pirtobrutinib (LOXO-305) Tablets. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258174">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258174</a>	A1 andere Population
80.	NCT06263491	Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab (PR) in Previously Untreated Low and Intermediate Risk MCL (Mantle Cell Lymphoma) Patients. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06263491">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06263491</a>	A5 anderer Studientyp
81.	NCT06333262	A Phase 2 Study of Fixed Duration Therapy With Pirtobrutinib and Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (POP). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06333262">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06333262</a>	A1 andere Population
82.	NCT06390956	A Phase II Study of Pirtobrutinib in Combination With Rituximab in Newly Diagnosed Marginal Zone Lymphoma: A Risk Adapted Approach. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06390956">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06390956</a>	A5 anderer Studientyp
83.	NCT06466122	Phase 2 Study of Combination Pirtobrutinib (LOXO-305) and Venetoclax in CLL Patients with Resistance to Covalent BTKi. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06466122">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06466122</a>	A5 anderer Studientyp
84.	NCT06522386	GATE1: A Multicenter Phase II Study of Pirtobrutinib, Rituximab and Venetoclax Combination Therapy for Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06522386">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06522386</a>	A5 anderer Studientyp
85.	NCT06553872	A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib and Brexucabtagene Autoleucl in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06553872">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06553872</a>	
86.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06588478">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06588478</a>	A3 andere Vergleichstherapie
87.	NCT06721013	A Phase 1/2, Dose-finding Study Investigating the Safety and Efficacy of Pirtobrutinib in Adults With Immune Thrombocytopenia. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06721013">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06721013</a>	A1 andere Population
88.	NCT06812715	Clonal Dynamics of Chronic Lymphocytic Leukaemia Treated with Pirtobrutinib After Previous Treatment with Zanubrutinib. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06812715">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06812715</a>	A5 anderer Studientyp
89.	NCT06839872	BOSS: BTK Inhibitor Optimal Sequencing Study Phase II Open-label Single Arm Trial of Pirtobrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma After First-line Acalabrutinib Progression. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06839872">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06839872</a>	A5 anderer Studientyp
90.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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
91.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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
93.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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
94.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001275752">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001275752</a>	A1 andere Population
95.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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
96.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. 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>	A2 andere Intervention
97.	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. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. 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
98.	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	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. 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>	
99.	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 (BRUIN MCL-321). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. 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
100.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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
101.	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 - J2N-OX-JZNP. ICTRP. 2025. [Zugriffsdatum: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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
102.	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: 12.03.2025]. Verfügbar unter: <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**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-102 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 4-102 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL-321

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Vergleich von Pirtobrutinib als Monotherapie mit einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab in Bezug auf das progressionsfreie Überleben von Patienten mit CLL/SLL und einer Vorbehandlung mit einem kovalenten BTKi.</p> <p>Nullhypothese: Gleichheit der Behandlungsarme Pirtobrutinib bzw. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab bzgl. des progressionsfreien Überlebens, gemessen durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC).</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, unverblindete, globale Phase-3-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Protokolländerung vom 15.02.2023 (Version 6.0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ausschlusskriterium 11: „bei mindestens 2 von 3 aufeinanderfolgenden EKGs und durchschnittlicher QTcF &gt; 470 msec bei allen 3 EKGs während des Screenings.“ wurde entfernt.</li> </ul> <p><u>Protokolländerung vom 13.09.2022 (Version 5.0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzung Einschlusskriterium 4: Bekannter 17p-Deletionsstatus (Wildtyp für 17p Locus oder positiv für 17p-Deletion) nach FISH.</li> <li>Einschlusskriterium 7: niedrigere Schwelle für adäquate Knochenmarksfunktion (absolute Neutrophilen Zahl, Thrombozyten, Hämoglobin) ergänzt für Patienten mit dokumentierter Knochenmarkbeteiligung, die als Beeinträchtigung der Hämatopoese betrachtet wird.</li> <li>Ausschlusskriterium 22d: Ergänzung des Verbots von Präparaten, die Johanniskraut enthalten.</li> <li>Ausschlusskriterium 25a: Überarbeitung, um die Behandlung mit Bendamustin von Patienten mit einer Allergie gegen Idelalisib zu erwägen und umgekehrt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Protokolländerung vom 06.08.2021 (Version 4.0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung Einschlusskriterium 9: Vorherige therapiebezogene UEs müssen sich zu einem Grad <math>\leq 1</math> bzw. der Baseline vor der Behandlung erholt haben oder werden medikamentös kontrolliert ohne weitere Ausschlusskriterien zu erfüllen (mit der Ausnahme von Alopezie).</li> <li>• Entfernung von Ausschlusskriterium 3: Vorgeschichte einer Herzrhythmusstörung Grad <math>\geq 2</math> bei vorheriger Behandlung mit einem kovalenten BTKi.</li> <li>• Ergänzung Ausschlusskriterium 10c: “Durch eine beliebige Methode dokumentierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von <math>\leq 40\%</math> innerhalb der 12 Monate vor der Randomisierung, sofern folgende Messungen (<math>\geq 2</math> beliebiger Art, getrennt von mindestens 3 Wochen) keine LVEF Erholung <math>&gt; 40\%</math> dokumentieren“.</li> <li>• Ausschlusskriterium 22: Änderung zu „Für Patienten, für die eine Behandlung mit Idelalisib geplant ist: Aktuelle Behandlung mit starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (CYP3A4) Inhibitoren oder Induktoren. Aufgrund ihres Effekts auf CYP3A4, ist der Konsum folgender Produkte innerhalb von 3 Tagen nach Anwendung von Idelalisib und während der Studienbehandlung untersagt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten</li> <li>○ Pomeranze oder Produkte, die Pomeranze enthalten</li> <li>○ Sternfrucht oder Produkte, die Sternfrucht enthalten“</li> </ul> <p>Kriterium erfasst nun ausschließlich Patienten, die Idelalisib erhalten, da CYP3A Inhibitoren oder Induktoren kein Ausschlusskriterium mehr für Pirtobrutinib sind. Weiterhin wird CYP1A auch nicht mehr durch das Bendamustin Label ausgeschlossen, was im Abschnitt zu unzulässigen Begleitmedikationen adressiert wird.</p> </li> </ul> <p><u>Protokolländerung vom 07.12.2020 (Version 3.0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterium 7: „Falls ein Prüfarzt Bendamustin/Rituximab als Behandlung gewählt hat, muss die Kreatinin-Clearance <math>\geq 40\text{mL/Minute}</math> sein.“ wurde hinzugefügt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschlusskriterium 9: Änderung zu „Vorgeschichte von allogener und autologer SZT oder CAR-T Therapie innerhalb der letzten 60 Tage“.</li> </ul> <p><u>Protokolländerung vom 03.11.2020 (Version 2.0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterium 7: Änderung von <math>\leq 2,5 \times</math> ULN zu <math>\leq 3 \times</math> ULN oder <math>\leq 5 \times</math> ULN bei Leberbeteiligung für Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase.</li> <li>• Ausschlusskriterium 26 (hier 25): „Frühere toxische epidermale Nekrolyse mit einem beliebigen Arzneimittel bei Patienten, die Idelalisib erhalten sollen.“ wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><u>Änderung des SAP vom 06.09.2023 (Version 3.0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen einer Zensierungsregel für TTNT zur Vereinheitlichung im Vergleich zu anderen Wirksamkeitsanalysen.</li> <li>• Aktualisierung des Umgangs mit fehlenden Werten.</li> <li>• Hinzufügen einer deskriptiven Interimsanalyse für OS um die Datenreife für OS mit erweiterter Nachbeobachtung zu ermöglichen.</li> </ul> <p><u>Änderung des SAP vom 19.06.2023 (Version 2.0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse für PFS nach IRC sowie OS, um den Einfluss von Regeln für die Zensierung und Crossover-Daten zu evaluieren</li> <li>• Hinzufügen von Subgruppenanalysen für OS zur besseren Charakterisierung des Endpunkts.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Alter <math>\geq 18</math> Jahre bei Studieneintritt.</li> <li>2) Durch örtlichen Laborbericht bestätigte Diagnose von CLL/SLL definiert nach den iwCLL 2018 Kriterien, einschließlich der folgenden: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) B-Zellen, die das Oberflächenantigen CD5 zusammen mit mindestens einem B-Zell Antigen (CD19, CD20, CD23) koexprimieren und entweder <math>\kappa</math> oder <math>\lambda</math> Leichtketten restringiert sind.</li> <li>b) <math>\geq 5 \times 10^9</math> B-Lymphozyten/L (5000/<math>\mu</math>L) im peripheren Blut. Für SLL-Patienten sind historische Werte von <math>\geq 5 \times 10^9</math> B-</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lymphozyten/L (5000/<math>\mu</math>L) im peripheren Blut erlaubt.</p> <p>c) Prolymphozyten dürfen nicht mehr als 55% der Lymphozyten im Blut ausmachen.</p> <p>3) Notwendigkeit einer Therapie gemäß den iwCLL 2018-Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit; mindestens eines der folgenden Kriterien zutreffend:</p> <p>a) Evidenz für progressives Knochenmarkversagen, manifestiert als Entwicklung oder Verschlechterung von Anämie (wie z. B. Hämoglobin &lt; 10 g/dL) und/oder Thrombozytopenie (wie z. B. Thrombozyten <math>\leq 100 \times 10^9/L</math>)</p> <p>b) Massive (d. h. Milzrand <math>\geq 6</math> cm unter dem linken Rippenbogen) oder progressive oder symptomatische Splenomegalie (<math>\geq 13</math> cm).</p> <p>c) Massive (d. h. <math>\geq 10</math> cm im längsten Durchmesser) oder progressive oder symptomatische Lymphadenopathie.</p> <p>d) Progressive Lymphozytose mit einer Zunahme um &gt; 50% über einen Zeitraum von 2 Monaten oder eine Verdopplungszeit der Lymphozyten von unter 6 Monaten. Faktoren außer CLL/SLL (z. B. Infektionen, Verabreichung von Steroiden), die zu Lymphozytose beitragen, sollten ausgeschlossen werden</p> <p>e) Autoimmune Komplikationen einschließlich Anämie oder Thrombozytopenie, die gering auf Kortikosteroide ansprechen</p> <p>f) Symptomatische oder funktionale extranodale Beteiligung (z. B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule)</p> <p>g) Krankheitsbezogene Symptome (auch bekannt als B-Symptome) definiert als eines der Folgenden:</p> <p>i) Unbeabsichtigter Gewichtsverlust <math>\geq 10\%</math> innerhalb der vorherigen 6 Monate.</p> <p>ii) Bedeutsame Fatigue (d. h. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status 2 oder schlechter; arbeitsunfähig oder unfähig übliche Aktivitäten auszuführen).</p> <p>iii) Fieber <math>\geq 100.5^\circ\text{F}</math> oder <math>38.0^\circ\text{C}</math> für 2 oder mehr Wochen ohne Evidenz für eine Infektion.</p> <p>iv) Nachtschweiß für <math>\geq 1</math> Monat ohne Evidenz für eine Infektion.</p> <p>4) Bekannter 17p-Deletionsstatus (Wildtyp für 17p-Locus oder positiv für 17p-Deletion), nachgewiesen mittels FISH.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5) Vorbehandlung mit einem kovalenten BTKi, einschließlich Prüfpräparate und zugelassene Wirkstoffe, und entweder allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen; Patienten dürfen eine unbegrenzte Anzahl an vorherigen Therapielinien erhalten haben.</p> <p>6) ECOG-Performance Status 0-2.</p> <p>7) Muss über eine adäquate Organfunktion verfügen, wie hierunter definiert; Diese Werte müssen während der Screening-Periode erfüllt sein. Ergebnisse aus der aktuellsten Begutachtung während der Screening-Periode werden für die Eignung herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 0,75 \times 10^9/L</math> ohne Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (GCSF)-Unterstützung oder <math>\geq 0,50 \times 10^9/L</math> bei Patienten mit dokumentierter Knochenmarkbeteiligung, die als Beeinträchtigung der Hämatopoese betrachtet wird; GCSF-Unterstützung ist bei Patienten mit dokumentierter Knochenmarkbeteiligung zulässig.</li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>; Falls ein Prüfarzt Bendamustin + Rituximab als Behandlung im Vergleichsarm gewählt hat, müssen die Thrombozyten <math>\geq 75 \times 10^9/L</math> sein. Patienten können auch unterhalb dieser Schwelle teilnehmen, sofern der Prüfarzt feststellt, dass die Zytopenie in Zusammenhang mit einer Knochenmarkbeteiligung steht, die als Beeinträchtigung der Hämatopoese betrachtet wird. Patienten mit einer Thrombozytenanzahl <math>\leq 30 \times 10^9/L</math> sind ausgeschlossen.</li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 8</math> g/dL oder <math>\geq 6</math> g/dL bei Patienten mit dokumentierter Knochenmarkbeteiligung, die als Beeinträchtigung der Hämatopoese betrachtet wird. Transfusionsunterstützung ist bei Patienten mit dokumentierter Knochenmarkbeteiligung, die als Beeinträchtigung der Hämatopoese betrachtet wird, zulässig.</li> <li>• Anmerkung: Patienten, die Blut- oder Thrombozytentransfusionen für eine durch Knochenmarkbeteiligung induzierte Zytopenie erhalten, müssen auf Transfusionsunterstützung ansprechen. Patienten, die refraktär gegenüber Transfusionsunterstützung sind, sind nicht zugelassen. Falls der Patient zytopenisch ist, sollten keine Hinweise auf ein myelodysplastisches Syndrom oder hypoplastisches Knochenmark bestehen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}^b</math> oder bei dokumentierter Leberbeteiligung <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math>; falls gilt: Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5 \times \text{ULN}</math>, dann sollten der direkte und/oder indirekte (oder konjugierte/unkonjugierte und/oder unkonjugierte) Bilirubin-Test durchgeführt werden.</li> <li>• Patienten mit Gilbert-Syndrom oder Hämolyse können in die Studie aufgenommen werden, falls das indirekte (unkonjugierte) Bilirubin <math>&lt; 3 \times \text{ULN}</math> ist (indirektes Bilirubin = Gesamtbilirubin - direktes Bilirubin).</li> <li>• Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase <math>\leq 3,0 \times</math> der ULN oder bei dokumentierter Leberbeteiligung <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math>.</li> <li>• Kreatinin-Clearance <math>\geq 30</math> mL/Minute; Falls der Prüfarzt Bendamustin + Rituximab als Behandlung im Vergleichsarm gewählt hat, muss die Kreatinin-Clearance <math>\geq 40</math> mL/Minute sein.</li> <li>• Verwendung der Cockcroft/Gault Formel:  <math display="block">\frac{(140 - \text{Alter})}{\text{Serumkreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)} \times \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{72} \times 0,85 \text{ (falls weiblich)}</math> </li> </ul> <p>8) Die Patienten müssen folgende Auswaschzeiten vor dem geplanten 1. Tag des 1. Zyklus (Cycle 1 Day 1, C1D1) eingehalten haben:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Ausgewählte Wirkstoffe oder zytotoxische Chemotherapie: 5 Halbwertszeiten oder 2 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist.</li> <li>b) Therapeutische monoklonale Antikörper gegen Krebs: 4 Wochen; Crossover-Patienten müssen diese Auswaschzeit vor Beginn der Crossover-Therapie nicht einhalten.</li> <li>c) Palliative Bestrahlung mit begrenztem Bestrahlungsfeld: 7 Tage.</li> <li>d) Großfeldbestrahlung (<math>\geq 30\%</math> des Knochenmarks oder Ganzhirnbestrahlung: 28 Tage).</li> </ol> <p>9) Vorherige therapiebezogene UE müssen sich zu einem Grad <math>\leq 1</math> bzw. der Baseline vor der Behandlung erholt haben oder werden medikamentös kontrolliert ohne weitere Ausschlusskriterien zu erfüllen (mit der Ausnahme von Alopezie).</p> <p><b>Verhütung</b></p> <p>10) Bereitschaft von Männern und Frauen im gebärfähigen Alter und deren Partnern, Barriere- und hocheffektive Verhütungsmethoden für die Dauer der Behandlung sowie für 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder 12 Monate nach der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten Dosis Rituximab, je nachdem, was später eintritt, anzuwenden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter sind definiert als postmenarchal und nicht postmenopausal (oder 2 Jahre einer nicht therapieinduzierten Amenorrhoe, oder chirurgisch steril). Frauen im gebärfähigen Alter müssen hocheffektive Verhütungsmethoden anwenden, wie unten beschrieben. Zusätzlich müssen männliche Partner eine Barrieremethode (Kondome) für die Dauer der Behandlung sowie für 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab anwenden, je nachdem, was später eintritt. Männliche Patienten mit Partnerinnen, die Frauen im gebärfähigen Alter sind, müssen eine Barrieremethode (Kondome) und ihre Partner hocheffektive Verhütungsmethoden für die Dauer der Behandlung sowie für 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab, je nachdem, was später eintritt, anwenden.</p> <p>Hocheffektive Verhütungsmethoden mit einer Ausfallrate von weniger als 1% pro Jahr bei konsistentem und korrektem Gebrauch sind empfohlen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Hormonelle Verhütung mittels einer Kombination aus Östrogen und Progestin zur Hemmung der Ovulation; Verabreichung oral, intravaginal oder transdermal.</li> <li>b) Hormonelle Verhütung mittels ausschließlich Progestin zur Hemmung der Ovulation; Verabreichung oral, durch Injektion oder durch ein Implantat.</li> <li>c) Intrauterinpeessar</li> <li>d) Intrauterinsystem</li> <li>e) Bilateraler Eileiterverschluss</li> <li>f) Vasektomierter Partner</li> <li>g) Sexuelle Abstinenz: Gilt nur als hocheffektive Methode, falls sie definiert ist als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während der gesamten Dauer eines mit der Studienbehandlung assoziierten Risikos. Die Verlässlichkeit von sexueller Abstinenz wird im Verhältnis zur Studiendauer und zum gewöhnlichen Lebensstil des jeweiligen Patienten evaluiert werden.</li> </ol> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen mit Brustkrebs in der Vergangenheit dürfen keine hormonelle Verhütung anwenden (siehe oben: a, b</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder d). Es sollte eine andere der oben aufgelisteten Methoden gewählt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die eine hormonelle Verhütungsmethode anwenden, sollten ebenfalls eine Barrieremethode als zweite Form der Verhütung nutzen.</li> <li>• Samen- und Eizellenspenden sind verboten während der Dauer der Studienteilnahme und für 6 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder mindestens 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab, je nachdem, was später eintritt.</li> </ul> <p><b>Einwilligung nach Aufklärung</b></p> <p>11) Bereitschaft und Fähigkeit zur schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung, die die Compliance mit den Anforderungen und Restriktionen aufgelistet in der Einverständniserklärung (Informed Consent Form) und im Studienprotokoll einschließt.</p> <p><b>Andere Einschlusskriterien</b></p> <p>12) Fähigkeit, oral verabreichte Studienmedikation zu schlucken.</p> <p>13) Fähigkeit sich einer ambulanten Behandlung, Laboruntersuchungen sowie notwendigen Klinikbesuchen für die Dauer der Studienzeit zu unterziehen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p><b>Gesundheitszustand</b></p> <p>1) Bekannte oder vermutete Richter-Transformation zu diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, prolymphozytischer Leukämie oder Hodgkin-Lymphom zu jeglicher Zeit nach Studienaufnahme.</p> <p>2) Bekannte oder vermutete Beteiligung des Zentralnervensystems durch CLL/SLL in der Vorgeschichte.</p> <p>3) Patienten, die ein starkes Blutungsereignis bei vorheriger Einnahme eines BTKi hatten; Anmerkung: Starke Blutung ist definiert als eine Blutung mit einer oder mehrerer der folgenden Merkmale: lebensbedrohliche Blutung mit Anzeichen oder Symptomen einer hämodynamischen Kompromittierung; Blutung, die mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels von mindestens 2 g/dL assoziiert ist; oder Blutung in einem kritischen Bereich oder Organ (z. B.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>retroperitoneal, intraartikulär, perikardial, epidural, oder intrakraniale Blutung oder intramuskuläre Blutung mit Kompartmentsyndrom).</p> <p>4) Aktive zweite Malignität; Patienten mit behandelter zweiter Malignität in Remission mit einer Lebenserwartung von &gt; 2 Jahren und mit dokumentierter Genehmigung des Sponsors sind zugelassen. Beispiele hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Adäquat behandelter nicht-melanomatöser Hautkrebs oder Lentigo-maligna-Melanom ohne derzeitigen Hinweis auf eine Erkrankung.</li> <li>b) Adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne derzeitigen Hinweis auf eine Erkrankung.</li> <li>c) Lokalisierter (d. h. Lymphknoten-negativer) Brustkrebs, der mit kurativer Absicht behandelt wird, ohne Hinweis auf eine aktive Erkrankung für mehr als 3 Jahre und Erhalt von adjuvanter Hormontherapie.</li> <li>d) Lokalisierter Prostatakrebs unter aktiver Beobachtung.</li> <li>e) Vorgeschichte eines behandelten und geheilten Hodgkin-Lymphoms oder Non-Hodgkin-Lymphoms innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose.</li> </ul> <p>5) Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen des geplanten Beginns der Studienbehandlung.</p> <p>6) Vorgeschichte von andauernder medikamentös induzierter Lungenentzündung.</p> <p>7) Andauernder medikamentös induzierter Leberschaden, primäre biliäre Zirrhose und/oder durch Cholelithiasis verursachte extrahepatische Obstruktion und Leberzirrhose.</p> <p>8) Vorgeschichte von allogener oder autologer Stammzelltransplantation oder CAR-T-Zell-Therapie innerhalb der letzten 60 Tage.</p> <p>9) Aktive unkontrollierte autoimmune Zytopenie (z. B. autoimmune hämolytische Anämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura) ohne stabiles Behandlungsregime und Dosis für mindestens 4 Wochen vor der Studienaufnahme.</p> <p>10) Bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankung definiert als eine der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Instabile Angina oder akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten 2 Monate vor der Randomisierung.</li> <li>b) Vorgeschichte eines myokardialen Infarkts innerhalb 3 Monate.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>c) Durch eine beliebige Methode dokumentierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von <math>\leq 40\%</math> innerhalb der 12 Monate vor der Randomisierung, sofern folgende Messungen (<math>\geq 2</math> beliebiger Art, getrennt von mindestens 3 Wochen) keine LVEF Erholung <math>&gt; 40\%</math> dokumentieren.</li> <li>d) <math>\geq</math> Grad 3 nach dem Klassifikationssystem der New York Heart Association für Herzinsuffizienz, unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien.</li> </ul> <p>11) Verlängerung des QT-Intervalls korrigiert (QTc) für Herzrate nach der Fridericia-Formel (QTcF) <math>&gt; 470</math> msec bei einem Screening-Echokardiogramm.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) QTcF wird mit der Fridericia-Formel berechnet (<math>QTcF = QT/(RR^{0,33})</math>).</li> <li>b) Der Versuch einer Korrektur für eine vermutete medikamentös induzierte QTcF-Verlängerung oder eine Verlängerung aufgrund von Elektrolytanomalien kann nach dem Ermessen des Prüfarztes erfolgen und ausschließlich, falls dies klinisch sicher erfolgen kann, entweder mit dem Absetzen des verantwortlichen Medikaments oder dem Wechsel zu einem Medikament, das nicht bekanntermaßen mit einer QTcF-Verlängerung oder einer Elektrolytsupplementierung assoziiert ist.</li> <li>c) Korrektur des QTc für einen zugrundeliegende Schenkelblock zulässig.</li> </ul> <p>12) Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Tests, die auf eine aktive/anhaltende Infektion hinweisen, basierend auf Screening-Labortests, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hepatitis-B-Virus: Patienten mit positivem Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) sind ausgeschlossen. Patienten mit positiven Hepatitis-B-Core-Antikörpern (anti-HBc) und negativem HBsAg benötigen eine Hepatitis-B-Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Testung vor der Randomisierung. Hepatitis-B-PCR-positive Patienten werden ausgeschlossen.</li> <li>b) Hepatitis-C-Virus: positive Hepatitis-C-Antikörper; Falls das Ergebnis für Hepatitis-C-Antikörper positiv ausfällt, muss der Patient ein negatives Ergebnis für Hepatitis-C-Ribonukleinsäure (RNA) vor der Randomisierung aufweisen. Hepatitis-C-RNA-positive Patienten werden ausgeschlossen.</li> <li>c) Für ein optionales Crossover ist keine wiederholte Testung erforderlich.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13) Bekannte aktive Zytomegalievirus-Infektion; Patienten mit negativem Status sind zulässig.</p> <p>14) Hinweise auf andere klinisch bedeutsame unkontrollierte Zustände, einschließlich, aber nicht beschränkt auf unkontrollierte systemische Infektionen (virale, bakterielle oder Pilzinfektionen) oder anderer klinisch bedeutsamer aktiver Krankheitsprozess, der nach Ansicht des Prüfarztes und des medizinischen Monitors ein Risiko für die Teilnahme des Patienten darstellt. Ein Screening von chronischen Erkrankungen ist nicht erforderlich.</p> <p>15) Bekannte Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus, unabhängig von der Anzahl an CD4-Zellen; Patienten mit unbekanntem oder negativem Status sind zulässig.</p> <p>16) Klinisch bedeutsames, aktives Malabsorptionssyndrom oder andere Erkrankungen, die sich wahrscheinlich auf die gastrointestinale Absorption der oral verabreichten Studienbehandlungen auswirken.</p> <p>17) Anhaltende entzündliche Darmerkrankung.</p> <p><b>Vorherige/begleitende Therapie</b></p> <p>18) Vorherige Exposition gegenüber einem nicht kovalenten BTKi.</p> <p>19) Gleichzeitige Anwendung von Prüfpräparaten oder Krebstherapien mit Ausnahme von Hormontherapie.</p> <p>20) Patienten, die eine therapeutische Antikoagulation mit Warfarin oder einem anderen Vitamin-K-Antagonisten benötigen.</p> <p>21) Verwendung von &gt; 20 mg Prednison oder einer äquivalenten Steroiddosis pro Tag zum Zeitpunkt von C1D1; Die Patienten dürfen kein Prednison in einer für die antineoplastische Anwendung bestimmten Dosis erhalten.</p> <p>22) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Idelalisib geplant ist: Aktuelle Behandlung mit starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Inhibitoren oder Induktoren. Aufgrund ihres Effekts auf CYP3A4, ist der Konsum folgender Produkte innerhalb von 3 Tagen nach Anwendung von Idelalisib und während der Studienbehandlung untersagt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten,</li> <li>b) Pomeranze oder Produkte, die Pomeranze enthalten,</li> <li>c) Sternfrucht oder Produkte, die Sternfrucht enthalten,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>d) Präparate, die Johanniskraut enthalten.</p> <p>23) Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung.</p> <p><b>Andere Ausschlusskriterien</b></p> <p>24) Schwangerschaft, Laktation oder geplante Stillzeit während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung.</p> <p>25) Patienten mit der folgenden Hypersensitivität:</p> <p>a) Bekannte Hypersensitivität, einschließlich Anaphylaxie, gegen einen Bestandteil oder Hilfsstoff von Pirtobrutinib; Bei Patienten, die Idelalisib erhalten sollen, bekannte Überempfindlichkeit, einschließlich Anaphylaxie, gegenüber einem Bestandteil oder Hilfsstoff von Idelalisib; Bei Patienten, die Bendamustin erhalten sollen, bekannte Überempfindlichkeit, einschließlich Anaphylaxie, gegen einen Bestandteil oder Hilfsstoff von Bendamustin.</p> <p>b) Frühere toxische epidermale Nekrolyse mit einem beliebigen Arzneimittel bei Patienten, die Idelalisib erhalten sollen.</p> <p>c) Frühere signifikante Hypersensitivität gegen Rituximab, die ein Absetzen erfordert; frühere allergische oder anaphylaktische Reaktion auf Rituximab (ausgenommen überschaubare infusionsbedingte Reaktionen).</p> <p>d) Bekannte Allergie gegen Allopurinol und Unfähigkeit zur Einnahme harnsäuresenkender Mittel (z. B. Rasburicase oder Febuxostat).</p> <p>e) Für ein optionales Crossover werden Patienten mit einer Hypersensitivität gegen Idelalisib, Bendamustin oder Rituximab nicht ausgeschlossen.</p> <p><b>Eignungskriterien für Crossover-Behandlung</b></p> <p>Patienten, die nach dem Zufallsprinzip der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes zugewiesen werden, können in den Pirtobrutinib-Arm überwechseln, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>a) Vom IRC bestätigte PD nach iwCLL 2018-Kriterien.</p> <p>b) Patienten haben keine andere systemische Krebstherapie ab dem Zeitpunkt der Beendigung der Kontrollbehandlung erhalten.</p> <p>c) Patienten müssen die oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, mit Ausnahme von Einschlusskriterium 8b, um für ein Crossover zu Pirtobrutinib zugelassen zu werden. Aufgrund</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des zusätzlichen Risikos von schwerwiegenden Infektionen bei Behandlung mit Rituximab und Pirtobrutinib sollten Patienten bezüglich Symptomen und Anzeichen von Infektionen genau beobachtet werden.</p> <p>Sobald die Eignung für die Crossover-Behandlung bestätigt ist, wird der Zeitplan für die Untersuchungen für die optionale Crossover-Behandlung (für Patienten mit Behandlungswechsel) befolgt.</p> <p>Patienten, die für die Crossover-Behandlung geeignet sind, behalten ihre zugewiesene Studiennummer während des Crossover, d. h. den Patienten wird keine neue Studiennummer zugewiesen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Globale, multizentrische Studie mit Zentren in Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Polen, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Österreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>C1D1 (Beginn der Verabreichung der Medikation) sollte innerhalb von 3 Werktagen nach der Randomisierung erfolgen, wobei der Tag der Randomisierung Tag 0 ist.</p> <p><b>Pirtobrutinib</b>  <u>Behandlung:</u>  Pirtobrutinib  <u>Dosis:</u>  200 mg  <u>Zeitplan:</u>  Einmal pro Tag in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen  <u>Verabreichungsform:</u>  Oral</p> <p><b>Vergleichstherapie (Idelalisib + Rituximab)</b>  <u>Behandlung:</u>  Idelalisib + Rituximab  <u>Dosis:</u>  Idelalisib: 150 mg  Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> an C1D1, danach 500 mg/m<sup>2</sup>  <u>Zeitplan:</u>  Idelalisib: Zweimal täglich in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen  Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> an C1D1, danach 500 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen für 4 Infusionen und alle 4 Wochen für 3 Infusionen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Verabreichungsform:</u> Idelalisib: Oral Rituximab: Intravenös</p> <p><b>Vergleichstherapie (Bendamustin + Rituximab)</b></p> <p><u>Behandlung:</u> Bendamustin + Rituximab</p> <p><u>Dosis:</u> Bendamustin: 70 mg/m<sup>2</sup> Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> an C1D1, danach 500 mg/m<sup>2</sup></p> <p><u>Zeitplan:</u> Bendamustin: 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 2 eines jeden 28-Tage-Zyklus, Zyklen 1-6 Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> an C1D1, danach 500 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 eines jeden 28-Tage-Zyklus, Zyklen 2-6</p> <p><u>Verabreichungsform:</u> Bendamustin: Intravenös Rituximab: Intravenös</p> <p>Ein Zyklus ist definiert als ein Intervall von 28 Tagen während des Behandlungszeitraums. Die 28-tägige Zykluslänge sollte während der gesamten Behandlungsphase beibehalten werden, unabhängig von Dosisunterbrechungen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS), erhoben durch IRC nach iwCLL 2018-Kriterien</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS nach iwCLL 2018-Kriterien, erhoben durch Prüfarzt</li> <li>• OS</li> <li>• TTNT</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• ORR, erhoben durch Prüfarzt und IRC</li> <li>• Dauer des Ansprechens, erhoben durch Prüfarzt und IRC</li> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Todesfälle</li> <li>• Auffälligkeiten in klinischen Laborwerten nach CTCAE</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung von CLL/SLL-bezogenen Symptomen</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung im physischem Funktionsniveau</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ermittlung von Biomarkern für das Ansprechen und Überleben von Patienten, die in beiden Studienarmen behandelt wurden.</li> <li>• Identifizierung von Resistenzmechanismen gegen Pirtobrutinib.</li> <li>• Bewertung der Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen, einschließlich Krankenhausaufenthalten und Besuchen in der Notaufnahme, Transfusionen und Wachstumsfaktorunterstützung je nach Behandlungsarm.</li> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pirtobrutinib Plasmaexposition und ausgewählten Wirksamkeit- und Sicherheitsendpunkten.</li> <li>• Evaluierung der PROs zwischen Pirtobrutinib und Therapie nach Ermessen des Prüfarztes anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens und der EQ-5D-5L.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird eine Aufnahme von etwa 250 Patienten in die Studie erwartet. Patienten werden in einem 1:1-Verhältnis zwischen Pirtobrutinib und der Vergleichstherapie randomisiert. Mit dieser Stichprobengröße erreicht die Studie etwa 90%ige Power für die Aufdeckung eines anvisierten Hazard Ratio (HR) von 0,5 im PFS. Dies übersetzt sich unter Gültigkeit der Modellannahmen in eine 100%ige relative Verbesserung im medianen PFS beim Vergleich des Pirtobrutinib-Arms zum Vergleichsarm bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Diese Fallzahlbestimmung basierte auf einer medianen PFS-Zeit von 14 Monaten im Vergleichsarm versus einer medianen PFS-Zeit von 28 Monaten im Pirtobrutinib-Arm. Es wird ein Rekrutierungszeitraum von etwa 12 Monaten angenommen, ebenso wie ein 10%iger Dropout bis zur finalen PFS Analyse.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es ist eine finale OS Analyse voraussichtlich 12 Monate nach der primären PFS Analyse geplant, um eine angemessene Nachbeobachtungsdauer für OS zu ermöglichen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Bei dieser Studie wird ein interaktives Sprach-/Web-Response-System (IWRS/IVRS) zur Randomisierung eingesetzt. Alle Patienten werden mit Hilfe des IWRS/IVRS zentral einer randomisierten Studienbehandlung zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Patienten werden 1:1 zwischen dem Pirtobrutinib- und Vergleichsarm randomisiert aufgeteilt. Zusätzlich erfolgt eine Stratifizierung nach dem Status der 17p-Deletion (Ja, Nein) sowie einer Vorbehandlung mit Venetoclax (Ja, Nein).</p> <p>Wenn ein Patient aus der Studie ausscheidet, kann sein Einschreibe-/Randomisierungscode nicht wiederverwendet werden. Ausgeschiedene Patienten werden nicht ersetzt.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt und adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist gewährleistet.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte zentral mit Hilfe eines IWRS/IVRS im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach den Faktoren Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein) und Vorbehandlung mit Venetoclax (Ja, Nein).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Da es sich um eine offene Studie handelt, waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Die Patienten nicht verblindet,</li> <li>b) der Prüfarzt nicht verblindet und</li> <li>c) das IRC verblindet und der Prüfarzt nicht verblindet.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen, mit Ausnahme des OS, basieren auf dem ITT-Analyse-Set. Dieses Set umfasst alle randomisierten Patienten bis zum Zeitpunkt eines möglichen Crossovers in den Pirtobrutinib-Arm. Lediglich in den Analysen für das OS ist der Zeitraum nach dem Crossover eingeschlossen.</p> <p>Sicherheitsanalysen basieren auf dem Sicherheitsanalyse-Set. Dieses Set umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis, einschließlich einer Teildosis, der Studienbehandlung erhalten haben. Die Sicherheitsanalysen basieren auf der tatsächlichen Behandlung, die ein Patient bei der ersten Verabreichung der Studienmedikation erhalten hat, unabhängig davon, für welche Behandlung er randomisiert wurde. Sofern nicht anders spezifiziert sind in diesem Analyse-Set ausschließlich Daten vor dem Zeitpunkt eines Behandlungswechsels von der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes in den Pirtobrutinib-Behandlungsarm enthalten.</p> <p>Das Crossover-Analyse Set beinhaltet eine Teilpopulation von Patienten aus dem ITT-Analyse Set, die auf die Therapie nach Ermessen des Prüfarztes randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben. Dieses Analyse Set wird für ausgewählte Sicherheitsanalysen verwendet inklusive der Daten während der Crossover-Periode ausgehend von der erste Dosis Pirtobrutinib.</p> <p>Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben nach IRC sowie die folgenden sekundären Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS nach iwCLL 2018-Kriterien, erhoben durch Prüfarzt</li> <li>• OS</li> <li>• TTNT</li> <li>• Dauer des Ansprechens, erhoben durch Prüfarzt und IRC</li> <li>• UE</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung von CLL/SLL-bezogenen Symptomen</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung im physischem Funktionsniveau</li> </ul> <p>werden mittels Ereigniszeitanalysen analysiert. Die mediane Zeit, inklusive 95%-KI für jeden Behandlungsarm wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels stratifizierten Log-Rank-Tests, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum: Vorliegen einer 17p Deletion (Ja, Nein; nach IWRS Daten) und Vorbehandlung mit Venetoclax (Ja, Nein). Das korrespondierende HR zwischen den Behandlungsarmen wird mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodell geschätzt.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt der ORR wird, einschließlich 95%-KI, für beide Behandlungsarme in einer Übersicht dargestellt. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wird mit einem stratifizierten CMH-Test stratifiziert nach Vorliegen einer 17p Deletion (Ja, Nein; nach IWRS Daten) und Vorbehandlung mit Venetoclax (Ja, Nein) ermittelt und mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten angegeben.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden für folgende Subgruppenvariablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Studieneintritt (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre, &lt; 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre und &lt; 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit 1 (Hispanisch oder Latino, nicht Hispanisch oder Latino, Andere)</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit 2 (Weiß, Asiatisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Andere)</li> <li>• Geografische Region (Nordamerika, Europa, Asien, Australien)</li> <li>• Histologie (CLL vs. SLL)</li> <li>• Rai-Stadium (0-II vs. III-IV)</li> <li>• ECOG-Status zu Baseline (0-1, 2)</li> <li>• Vorherige Therapielinien (1, 2, 3, ≥ 4)</li> <li>• Vorherige Behandlung mit BCL-2-Inhibitor (Ja, Nein)</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Venetoclax (Ja, Nein) (nach IWRS)</li> <li>• Letzte vorherige Krebstherapie einschließlich BTKi (Ja, Nein)</li> <li>• Grund für Absetzen des letzten vorherigen BTKi (PD vs. Toxizität vs. Andere)</li> <li>• Bulky-Disease (&lt; 5 cm vs. ≥ 5 cm, &lt; 10 cm vs. ≥ 10 cm)</li> <li>• Beta2-Mikroglobulin (mg/L)-Gruppe zu Baseline (≤ 3,5 mg/L, &gt; 3,5 mg/L)</li> <li>• Zytogenetische Merkmale (FISH-Diagnostik, Biomarker Zentrallabor) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 17p-Deletion vorhanden (Ja, Nein)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 11q-Deletion vorhanden (Ja, Nein)</li> <li>• Hochrisikomerkmale (Biomarker Zentrallabor) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IGHV (mutiert, unmutiert)</li> <li>○ Komplexer Karyotyp (Ja, Nein)</li> <li>○ TP53-Mutation (Ja, Nein)</li> <li>○ TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion (Ja, Nein)</li> <li>○ TP53-Mutation und 17p-Deletion (Ja, Nein)</li> <li>○ TP53-Mutation ohne 17p-Deletion (Ja, Nein)</li> <li>○ TP53-Mutation, 17p-Deletion oder unmutierte IGHV (Ja, Nein)</li> </ul> </li> <li>• Vorgesehener Komparator (Idelalisib + Rituximab, Bendamustin + Rituximab)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart <sup>a</sup> zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jeden durch Randomisierung gebildeten Behandlungsarm, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pirtobrutinib <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Randomisiert: n = 119</li> <li>b) Behandlung erhalten: n = 116</li> <li>c) Analyse des primären Zielkriteriums: n = 119 (ITT-Population)</li> </ul> Therapie nach Ermessen des Prüfarztes: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Randomisiert: 119</li> <li>b) Behandlung erhalten: 109 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. IdelaR: 77</li> <li>2. BendaR: 32</li> </ul> </li> <li>c) Analyse des primären Zielkriteriums: n = 119 (ITT-Population)</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flow-Chart (Abbildung 4-14)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 09.03.2021 (erster Patient aufgenommen) 17.07.2023 (letzter Patient aufgenommen) 28.08.2023 (Datenschnitt 1) 29.08.2024 (Datenschnitt 2)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nachbeobachtung</p> <p>Safety Follow-up: 28 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder nach Beendigung der Studienbehandlung.</p> <p>Langzeit-Follow-up: Q12W (±4 Wochen) für zwei Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation und anschließend Q24W (±4 Wochen) bis ein Patient:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• seine Einwilligung zurück zieht,</li> <li>• Lost-to-Follow-up ist,</li> <li>• gestorben ist oder</li> </ul> <p>die Studie geschlossen wird.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
<p>Anti-HBc: Hepatitis-B-Core-Antikörper; ARR: Absolute Risikoreduktion; BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BendaR: Bendamustin + Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; C1D1: Zyklus 1 Tag 1; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FISH: Fluoreszenz in-situ Hybridisierung; GCSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HR: Hazard Ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: Variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region); IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); ITT: Intention to Treat; i.v. Intravenös; IVRS: Interaktives Sprach-Response-System (Interactive Voice Response System); IWRS: Interaktives Web-Response-System (Interactive Web Response System); iwCCL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); QTc: QT-Intervall korrigiert; QTcF: QT-Intervall korrigiert für Herzrate nach Fridericia-Formel; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53; TTNT: Zeit bis zur Folgebehandlung (Time to Next Treatment); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal</p> <p>a: Nach CONSORT 2010</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

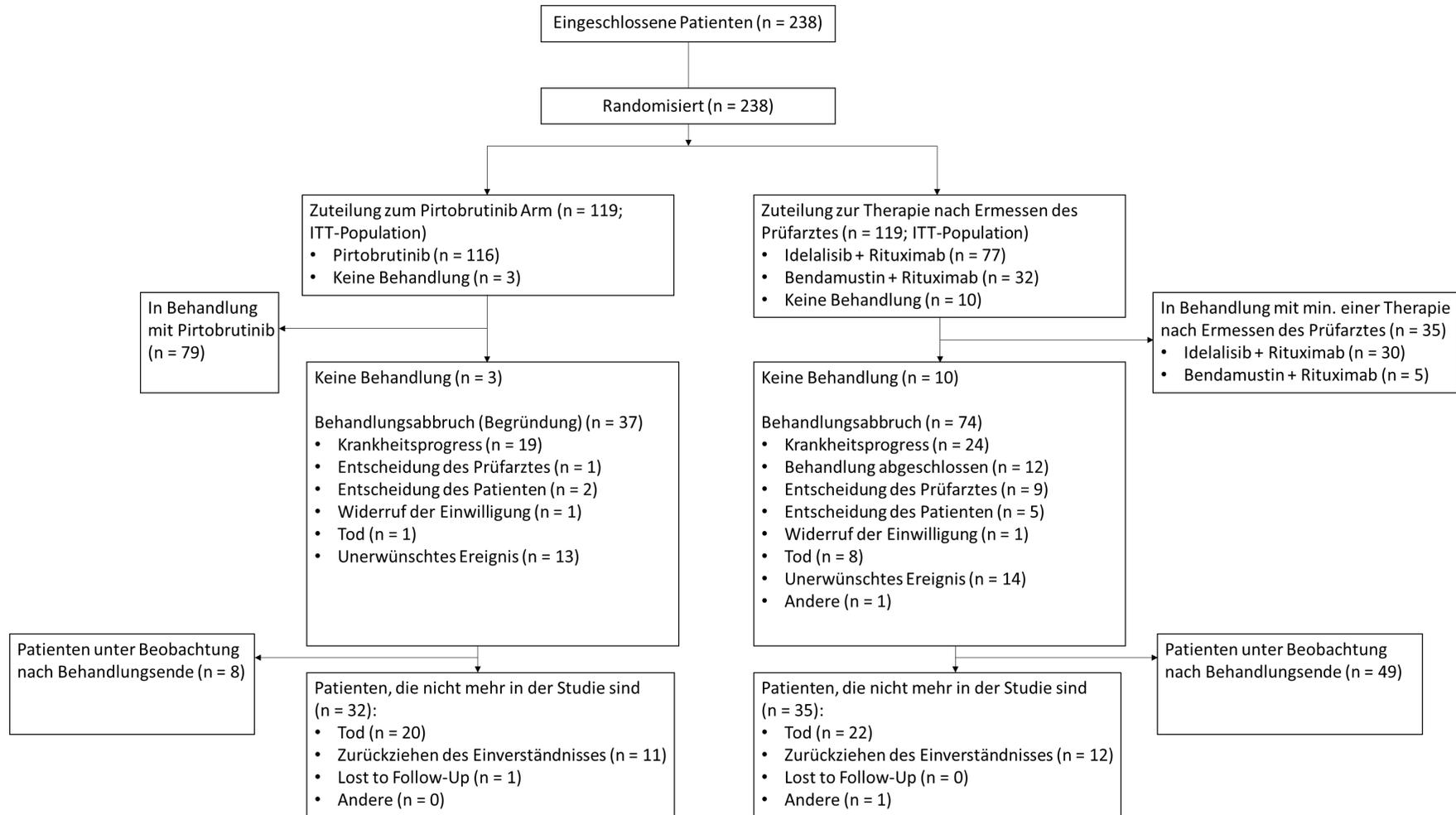


Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie CLL-321

**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. Quellenspezifische 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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL-321

Studie: CLL-321

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	CSP (55)
Studienbericht	CSR (47)
Studien Analyse Plan	SAP (40)

**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:

---



---

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:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CLL-321 handelt es sich um eine offene Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CLL-321 handelt es sich um eine offene Studie.

---

**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:

---

Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte zentral mit Hilfe eines IWRS/IVRS im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach

den Faktoren Vorliegen einer 17p-Deletion (Ja, Nein) und Vorbehandlung mit Venetoclax (Ja, Nein). Folglich wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist gewährleistet.

Da die Studie CLL-321 offen ist, sind sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt nicht verblindet. Dies wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene mitberücksichtigt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der 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:

---

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie CLL-321 als sekundärer Endpunkt erhoben. Da es sich in der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet. Da es sich bei Todesfällen um objektive Ereignisse handelt, führt dies nicht zur Erhöhung des Verzerrungspotentials. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet, da die Krankheitsbeurteilung anhand der prädefinierten iwCLL 2018-Kriterien von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde.

---

**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:

---

Das durch das IRC bestimmte progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie CLL-321. Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet, da die Krankheitsbeurteilung anhand der prädefinierten iwCLL 2018-Kriterien von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet, da die Krankheitsbeurteilung anhand der prädefinierten iwCLL 2018-Kriterien von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde.

---

**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:

---

Der Endpunkt Tumoransprechen in der Studie CLL-321 wurde mittels ORR und DOR ausgewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet, da die Krankheitsbeurteilung anhand der prädefinierten iwCLL 2018-Kriterien von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur Folgebehandlung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der 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:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren

---

**Endpunkt: Symptomatik****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der 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:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt war der Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ C30 sowie CLL/SLL Symptome und Fatigue (basierend auf EORTC Item Listen) liegen im Pirtobrutinib-Behandlungsarm (mit Ausnahme von Woche 33) bis Woche 37 und im Behandlungsarm der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes bis Woche 13 bei über 70%. In den folgenden Zeitpunkten sinkt die Zahl der beantworteten Fragebögen, weshalb ein potenzielles Verzerrungspotential besteht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben 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:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen PGIS, PGIC und EQ 5D VAS liegen im Pirtobrutinib-Behandlungsarm (mit Ausnahme von Woche 33) bis Woche 37 bei über 70%. Im Behandlungsarm der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes liegen die Rücklaufquoten bis Woche 25 knapp nur knapp unter 70%. In den folgenden Zeitpunkten sinkt die Zahl der beantworteten Fragebögen, weshalb ein potenzielles Verzerrungspotential besteht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ C30 sowie körperliche Funktion (basierend auf EORTC Item Liste 19) liegen im Pirtobrutinib-Behandlungsarm (mit Ausnahme von Woche 33) bis Woche 37 und im Behandlungsarm der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes bis Woche 13 bei über 70%. In den folgenden Zeitpunkten sinkt die Zahl der beantworteten Fragebögen, weshalb ein potenzielles Verzerrungspotential besteht. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

**Endpunkt: UE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der 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:

---

Da es sich bei der Studie CLL-321 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet. UE wurden durch den Prüfarzt gemäß den Vorgaben nach MedDRA (Version 26.0) sowie CTCAE Version 5 (oder höher) dokumentiert. Somit ist eine Interpretation der Ereignisse durch den Endpunkterheber, welche zur Erhöhung des Verzerrungspotentials führen könnte auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die Safety-Population. Der Abgleich des Studienberichts mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren

---

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 Endpunktes, 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:

---

---