

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. Juni 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

**Pirtobrutinib
(Mantelzell-Lymphom, vorbehandelt)**

veröffentlicht am 15. Mai 2025

Vorgangsnummer 2025-02-15-D-1164

IQWiG Bericht Nr. 2001

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pirtobrutinib (Jaypirca®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Lebensqualität
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Pirtobrutinib (Jaypirca®) ist das erste Verfahren zu diesem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Mantelzell-Lymphom. Pirtobrutinib ist zugelassen als Monotherapie bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (r/r MZL), die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Sub- gruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die ZVT in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht der Versorgung. Die Therapie in diesem heterogenen Patientenkollektiv erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist BRUIN, eine Phase I/II-Studie zum Einsatz von Pirtobrutinib bei lymphatischen Neoplasien. Kohorte 1 und Kohorte 7 umfasste Pat. mit r/r MZL nach Vortherapie mit einem BTKi. Pirtobrutinib wird oral appliziert.
- Pirtobrutinib führte zu einer Ansprechrate von 57,8%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 5,3 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 23,8 Monaten. Eine differenzierte Darstellung der Folgetherapien fehlt im Dossier.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Pirtobrutinib vergleichsweise niedrig, relevant sind Blutungsneigung und Herzrhythmusstörungen. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 3% niedrig.
- Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome fehlen im Dossier.

Pirtobrutinib ist eine weitere, wirksame und gut verträgliche Option bei Pat. mit r/r MZL nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkter Vergleiche nicht möglich.

2. Einleitung

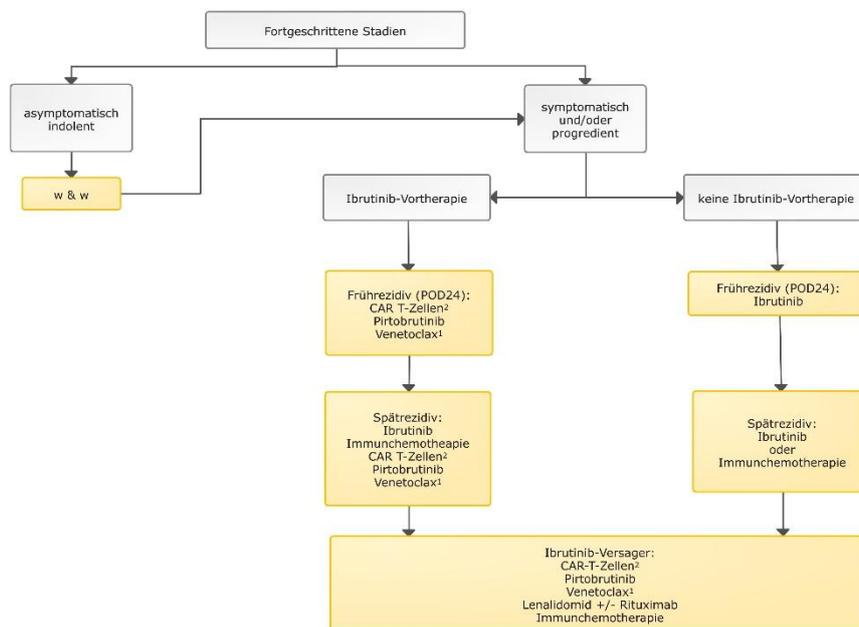
Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt klinisch einen heterogenen, bei einem Teil der Pat. aggressiven Verlauf [1]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.

Die große Mehrzahl der Pat. wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) [2] bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden.

3. Stand des Wissens

Die Erstlinientherapie hat sich im letzten Jahr geändert. Das beeinflusst auch die Therapie beim r/r MZL. Der aktuell empfohlene Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1]:

Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Rezidiv, Progress oder Refraktärität



Die den Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Im Allgemeinen sollte bei Patienten ohne vorausgegangene BTKi-Therapie eine Therapie mit einem Medikament dieser Substanzklasse eingeleitet werden.
- Bei Frührezidiven (POD 24) ist ein Wechsel des Therapiekonzeptes indiziert [3]. Hoch wirksam und nachhaltig ist die CAR-T-Zell-Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel bei dafür geeigneten Pat., d.h. wenn bereits ein BTK-Inhibitor appliziert worden war [4].
- Immunchemotherapie, in Abhängigkeit von Alter und Komorbidität, z. B. R-CHOP, R-Benda, hochdosierte Cytarabin [1, 5] können bei späten Rezidiven zum Einsatz kommen, auch wenn diese wahrscheinlich den oben beschriebenen Strategien unterlegen sind.
- Weitere Reservestrategien, aber ggf. nicht spezifisch für das rrMCL zugelassen, sind Venetoclax [6, 7], Lenalidomid ± Rituximab [8, 9], Bortezomib [10], Temsirolimus [11] und Glofitamab [12].

Pirtobrutinib ist ein oraler, hochselektiver ATP-kompetitiver, nicht-kovalenter, reversibler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase [13]. Daten zu Pirtobrutinib beim r/r MZL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Pirtobrutinib beim rezidierten / refraktären Mantelzell-Lymphom nach BTKi-Vortherapie

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
BRUIN [14]	MZL ⁶ , nach Vortherapie mit BTK Inhibitor	-	Pirtobrutinib	90	57,8 ⁶	5,32	23,49

¹ N – Anzahl Pat.; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ MZL – Mantelzell-Lymphom; ⁶ **Ergebnis für neue Therapie, Ergebnis für Kontrolle;**

Pirtobrutinib wurde im Januar 2023 von der FDA und im November 2023 von der EMA für Pat. mit r/r MZL zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pirtobrutinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Dem wird die ZVT gerecht.

4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie BRUIN. Sie bestand aus 7 Kohorten. Dazu gehörten MZL-Kohorten:

- Kohorte 1: nicht-blastoides MZL, dokumentierter Cyclin D1- Überexpression und/ oder t(11;14)-Translokation, und vorheriger BTKi-haltigen Behandlungsregime
- Kohorte 7: blastoides MZL

Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 70 Jahren. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 3. Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt.

Der letzte Datenschnitt erfolgte am 27. Januar 2024. Grundlage des Dossiers sind die Datenschnitte vom 31. Januar und 29. Juli. 2022.

Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [13, 14].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

In BRUIN lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 23,5 Monaten. Eine detaillierte Aufstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ansprechrate / progressionsfreies Überleben

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von BRUIN. Die Gesamtansprechrate unter Pirtobrubinib lag 57,8%. 20% der Pat. erreichten eine komplette Remission.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5,32 Monaten.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in BRUIN nicht erhoben.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Eine zusammenstellende Übersicht der unerwünschten Ereignisse aus der Safety Population ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [14]

TABLE 3. Adverse Events in At Least 10% of All Patients With MCL

Adverse Event	MCL Safety Population (n = 164)			
	TEAE, (≥10%), No. (%)		TRAE, No. (%)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Fatigue	49 (29.9)	4 (2.4)	34 (20.7)	4 (2.4)
Diarrhea	35 (21.3)	0	20 (12.2)	0
Dyspnea	27 (16.5)	3 (1.8)	15 (9.1)	1 (0.6)
Contusion	24 (14.6)	0	16 (9.8)	0
Anemia	21 (12.8)	8 (4.9)	10 (6.1)	4 (2.4)
Back pain	21 (12.8)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
Cough	20 (12.2)	0	10 (6.1)	0
Pyrexia	19 (11.6)	0	6 (3.7)	0
Constipation	18 (11.0)	0	3 (1.8)	0
Nausea	18 (11.0)	0	7 (4.3)	0
Pneumonia	17 (10.4)	14 (8.5)	5 (3.0)	4 (2.4)
Myalgia	17 (10.4)	0	14 (8.5)	0
Adverse event of special interest*				
Infections	59 (36.0)	28 (17.1)	24 (14.0)	5 (3.0)
Bleeding	45 (27.4)	6 (3.7)	26 (15.9)	1 (0.6)
Thrombocytopenia	24 (14.6)	11 (6.7)	2 (1.2)	0
Neutropenia ^b	23 (14.0)	22 (13.4)	15 (9.1)	14 (8.5)
Bruising ^c	27 (16.5)	0	19 (11.6)	0 (0.0)
Hemorrhage	25 (15.2)	6 (3.7)	11 (6.7)	1 (0.6)
Atrial fibrillation/atrial flutter ^d	6 (3.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)

NOTE. There were 11 grade 5 adverse events, none of which were considered treatment-related (two respiratory failure and one each of pneumonia, COVID-19 pneumonia, multiple organ dysfunction syndrome, cardiac arrest, hemorrhage, malignant pleural effusion, mucormycosis, streptococcal infection, and sudden death).

Abbreviations: cBTKi, covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor; MCL, mantle cell lymphoma; TEAE, treatment-emergent adverse event; TRAE, treatment-related adverse event.

*Adverse events of special interest are those that were previously associated with cBTKi and are all composite terms.

^bCombines neutrophil count decreased, neutropenia, febrile neutropenia, and neutropenic sepsis.

^cBruising includes contusion, petechia, ecchymosis, and increased tendency to bruise.

^dOf six total atrial fibrillation/atrial flutter TEAEs, three occurred in patients with a medical history of atrial fibrillation.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade in der Safety Populationen waren Fatigue (29,9%), Diarrhoe (21,3%) und Dyspnoe (16,5%). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 war niedrig. Relevant sind vor allem vor Blutungen (3,7% und Vorhofflimmern/-flattern (1,2%). 3% der Pat. brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Publizierte Daten mit längerem Follow-up zeigen keine neuen Sicherheitssignale [15, 16].

4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Er fokussiert im Wesentlichen auf den fehlenden Vergleich mit anderen Therapieoptionen.

5. Kombinationstherapie

Pirtobrutinib wird regelhaft nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

6. Diskussion

Pat. mit r/r MCL bilden eine sehr heterogene Population, vor allem aufgrund der Biologie der Erkrankung und aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien, aber auch aufgrund der Komorbiditäten. Der Altersmedian liegt >70 Jahre.

In diesem Patientenkollektiv zeigt Pirtobrutinib in BRUIN eine bemerkenswerte Wirksamkeit mit einer Ansprechrate >50%, einer medianen Gesamtüberlebenszeit von etwa 2 Jahren, einer guten Verträglichkeit mit einer niedrigen Rate an schweren unerwünschten Ereignissen und einer niedrigen Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Erstmals wird dabei bei Patienten mit einem Therapieversagen auf einen BTK-Inhibitor die Wirksamkeit einer Re-Exposition gegenüber einem Medikament dieser Klasse nachgewiesen.

Allerdings hat die Zulassungsstudie einige relevante Einschränkungen: Es war eine einarmige Studie. Valide Vergleiche mit anderen Therapieoptionen sind formal, aber auch inhaltlich aufgrund des sehr heterogenen Patientenkollektiv nicht möglich. Auch die Subgruppen-Analysen in BRUIN zeigen deutliche Unterschiede.

Die mit BTK-Inhibitoren assoziierte, erhöhte Rate an Herzrhythmusstörungen und die vermehrte Blutungsneigung wurde auch unter Pirtobrutinib beobachtet, die Rate lagen allerdings niedriger als unter Ibrutinib.

Kardiotoxizität wurde in BRUIN nicht beobachtet.

Pirtobrutinib ist eine weitere, wirksame und gut verträgliche Option bei Pat. mit r/r MZL nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkter Vergleiche nicht möglich.

7. Literatur

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Juni 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 111:558-565, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-06-095331
3. Malinverni C, Bernardelli A, Glimelius I et al.: Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study“. Blood 144:1001-1009, 2024. DOI: [10.1182/blood.2023023525](https://doi.org/10.1182/blood.2023023525).

4. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-1342. DOI:[10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
5. Dreyling M, Hoster E, Bouabdallah K, et al.: R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network, ASH Meeting 2021. Abstract #383
6. Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP, et al.: Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 27:4690-4695, 2021. DOI:[10.1158/1078-0432.CCR-20-4842](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4842)
7. Wang R, Jurczak W, Trneny M et al.: Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 26:200-213, 2025. DOI: [10.1016/S1470-2045\(24\)00682-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00682-X)
8. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 17:319-331, 2016. DOI:[10.1016/S1470-2045\(15\)00559-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00559-8)
9. Ruan J, Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 373: 1835–1844, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1505237](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505237)
10. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al.: Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol* 20:520-525, 2009. DOI:[10.1093/annonc/mdn656](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn656)
11. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, et al.: Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Temsirolimus compared with investigator's choice therapy. *J Clin Oncol* 27:3822-3829. 2009. DOI:[10.1200/JCO.2008.20.7977](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7977)
12. Phillips TJ, Carlo-Stella, C, Morschhauser F, et al.: Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 43:318-328, 2025. DOI: [10.1200/JCO.23.02470](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02470)
13. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al.: Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 397:892-901, 2021. DOI:[10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5)
14. Wang JF, Wang Y: Evaluating pirtobrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 17:651-659, 2024. DOI: [10.1080/17474086.2024.2389993](https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2389993)
15. Roeker LE, Coombs CC, Shah NN et al.: Safety of Extended Pirtobrutinib Exposure in Relapsed and/or Refractory B-Cell Malignancies. *Acta Haematol* 148:180-197, 2025. DOI: [10.1159/000539587](https://doi.org/10.1159/000539587)
16. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL et al.: *J Clin Oncol.* 2023 Aug 20;41(24):3988-3997. doi: 10.1200/JCO.23.00562. Epub 2023 May 16.

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, Erfurt), Prof. Dr. Georg Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz) und Prof. Dr. Christian W. Scholz (Vivantes Klinikum Am Urban Hämatologie und Onkologie) erarbeitet.