

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)

Vom 7. August 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib (Jaypirca) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b> .....	<b>24</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>27</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>27</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Am 30. Oktober 2023 hat Pirtobrutinib die Zulassung für das Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden, erhalten.

Am 10. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Bündelung von zwei Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirtobrutinib nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt, da innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten ab dem nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung des vorliegenden Anwendungsgebietes die Zulassung von mindestens einem neuen Anwendungsgebiet zu erwarten war. In seiner Sitzung am 1. August 2024 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung zugestimmt und den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für das vorliegende Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt vier

Wochen nach der Zulassung des anderen Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt verlegt.

Der Wirkstoff Pirtobrutinib (Jaypirca) wurde am 15. September 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Der späteste Zeitpunkt zur Einreichung des Dossiers infolge der Bündelung war somit sechs Monate nach diesem Zeitpunkt.

Die Bündelung ist aufgrund der Mitteilung des pharmazeutischen Unternehmers vom 21. Januar 2025, dass sich das Zulassungsverfahren für das zweite Anwendungsgebiet voraussichtlich so verlängern würde, dass der späteste Zeitpunkt zur Einreichung des Dossiers im Rahmen der beantragten Bündelung nicht eingehalten werden kann, gescheitert. Daher wurde der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 23. Januar 2025 gemäß § 11 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufgefordert, rechtzeitig, d.h. innerhalb von 4 Wochen nach Erhalt des Schreibens, ein vollständiges Dossier beim G-BA einzureichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. Februar 2025 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA i. V. m. Ziffer 3 und 4 des Beschlusses vom 1. August 2024 über den Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V (Pirtobrutinib), wonach, soweit keine weitere Zulassung eines Anwendungsgebietes innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt wird, die Nutzenbewertungen innerhalb von vier Wochen nach Aufforderung durch den G-BA beginnt, zum Wirkstoff Pirtobrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet eingereicht.

Die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib in dem vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, hat somit am 15. Februar 2025 begonnen.

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nicht abgestellt.

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

---

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

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

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

Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. August 2025):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Rituximab,
- Lenalidomid ± Rituximab,
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab),
- Ibrutinib,
- Temsirolimus,
- Brexucabtagen autoleucl (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vortherapien),
- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Neben Pirtobrutinib sind für die Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms die folgenden Wirkstoffe zugelassen: Brexucabtagen autoleucel, Ibrutinib, Lenalidomid, Tamsirolimus. Über eine Zulassung zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen verfügen Bendamustin, Bleomycin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Prednison, Prednisolon, Trofosfamid, Vinblastin, Vincritin.
- zu 2. Als nicht medikamentöse Therapieoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet die allogene Stammzelltransplantation, die autologe Stammzelltransplantation sowie die Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Beschluss vom 5. August 2021)
- Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use):

- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)
- Rituximab beim Mantelzell-Lymphom

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

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegen schriftliche Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie der AkdÄ vor.

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

Die Evidenz zum Therapiestandard bei der Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms nach mindestens einer Vortherapie einschließlich eines BTK-Inhibitors ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen genannt, wobei auf eine individualisierte Therapieentscheidung unter anderem in Abhängigkeit des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien sowie des Allgemeinzustandes hingewiesen wird. Eine Behandlungsoption, welche als Therapiestandard für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft in Betracht kommt, lässt sich nicht ableiten.<sup>2,3,4</sup>

Explizit im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe Ibrutinib, Tamsirolimus, Lenalidomid als Monotherapie und Brexucabtagen autoleucel zugelassen sowie Rituximab in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid und

---

<sup>2</sup> Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2024;204(1):108-126.

<sup>3</sup> Alberta Health Services (AHS). Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002 V20).

<sup>4</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-cell lymphoma: NCCN evidence blocks; version 3.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022.

Mitoxantron (R-FCM), Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) und Rituximab in Kombination mit Bendamustin (R-Bendamustin) im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig.

Da die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, die bereits einen BTK-Inhibitor erhalten haben, kommt Ibrutinib ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.

Für Lenalidomid als Monotherapie und Temsirolimus lässt sich aus den vorliegenden Leitlinien und weiterführender Literatur keine eindeutige Therapieempfehlung ableiten. Mit Beschluss des G-BA vom 21. Juli 2016 wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom festgestellt. Temsirolimus und Lenalidomid-Monotherapie kommen entsprechend des deutschen Versorgungskontextes als Therapieoptionen in Betracht.<sup>5</sup>

Brexucabtagen autoleucel ist erst ab zwei Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder R-Bendamustin ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv angezeigt. R-FCM stellt zudem eine intensive Therapie dar, welche unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht kommt. R-Bendamustin stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.

Aus den vorgenannten Einschränkungen zur Anwendung der zugelassenen bzw. im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähigen Therapieoptionen ergibt sich, dass anhand dieser Therapieoptionen eine individualisierte Therapie aller vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie einschließlich eines BTK-Inhibitors nicht möglich ist bzw. für relevante Patientengruppen diese Therapieoptionen nicht in Betracht kommen. Zudem kommen die genannten Behandlungsoptionen bei Erwachsenen mit mehr als einer Vortherapie gegebenenfalls nicht mehr in Betracht, sofern bereits ein Einsatz in einer früheren Therapielinie erfolgt ist.

In den vorliegenden Leitlinien, den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ sowie der DGHO und der weiterführenden Literatur werden folgende weitere individualisierte Behandlungsoptionen empfohlen, welche zulassungsüberschreitend eingesetzt werden und für die maßgeblich Evidenz aus einarmigen Studien vorliegt:

- Lenalidomid + Rituximab<sup>6</sup>

---

<sup>5</sup> Onkopedia-Leitlinie der DGHO, Mantelzell-Lymphom, Stand Juni 2023 [online].

<sup>6</sup> Wang M et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):716-23. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70200-0. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22677155.

- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)<sup>7,8</sup>
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)<sup>9</sup>
- Venetoclax.<sup>10</sup>

Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass Lenalidomid aufgrund höherer Ansprechraten patientenindividuell auch in Kombination mit Rituximab eine relevante Behandlungsoption darstellt.

Eine Venetoclax-Monotherapie kommt entsprechend des deutschen Versorgungskontextes in der Regel für Patientinnen und Patienten infrage, die bereits einen BTK-Inhibitor erhalten haben.<sup>5</sup>

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebietes im Rahmen einer individualisierten Therapie den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

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

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pirtobrutinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib die einarmige, noch laufende Phase-1/2-Studie BRUIN zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und der pharmakokinetischen Eigenschaften von Pirtobrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien vor.

Die Studie BRUIN wird seit 2018 in Nordamerika, Europa, Asien und Australien durchgeführt. In die insgesamt sieben Kohorten werden vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL)

<sup>7</sup> Robak T et al; LYM-3002 investigators. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1449-1458.

<sup>8</sup> Fisher RI et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 20;24(30):4867-74. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9665. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17001068.

<sup>9</sup> McCulloch R et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy; *Br J Haematol.* 2020 May;189(4):684-688. doi: 10.1111/bjh.16416. Epub 2020 Feb 3.

<sup>10</sup> Eyre, T.A. et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 2018, 104, 68–71.

sowie Non-Hodgkin-Lymphomen, einschließlich Mantelzell-Lymphom (MCL), und einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status von 0-2 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit MCL werden in die Kohorten 1 (nicht-blastoides MCL) und 7 (unter anderem blastoides MCL) eingeschlossen. Insgesamt wurden 152 Patientinnen und Patienten mit MCL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, in die Kohorten 1 und 7 eingeschlossen (Kohorte 1: N = 124, Kohorte 7: N = 28).

Die Studie untergliedert sich in eine Phase 1 (Dosisescalationsphase) und eine Phase 2 (Pirtobrutinib-Monotherapie mit der empfohlenen Phase 2-Dosis). Primärer Endpunkt der Phase 1 ist die Bestimmung der maximalen tolerierten Dosis sowie der empfohlenen Phase 2-Dosis. Weitere Endpunkte sind die Charakterisierung des Sicherheitsprofils, die Bestimmung pharmakokinetischer Parameter und die Gesamtansprechrate. Primärer Endpunkt der Phase 2 ist für die Patientinnen und Patienten mit MCL die Gesamtansprechrate. Weitere Endpunkte sind unter anderem das beste Gesamtansprechen, die Dauer des Therapieansprechens sowie das Gesamtüberleben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu den Datenschnitten vom 31. Januar 2022 und 29. Juli 2022 vor.

Zusätzlich legte der pharmazeutische Unternehmer das Ergebnis einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse ohne Brückenkompator auf Basis der Studie BRUIN und der retrospektiven Beobachtungsstudie SCHOLAR-2 für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

**Bewertung:**

Da es sich bei der Studie BRUIN um eine einarmige Studie handelt, ermöglicht diese keine Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nicht geeignet.

MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.

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

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Jaypirca mit dem Wirkstoff Pirtobrutinib.

Pirtobrutinib ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Für dieses Anwendungsgebiet wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Rituximab, Lenalidomid ± Rituximab, R-CHOP, VRCAP, R-BAC, R-FCM, Ibrutinib, Temsirolimus, Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vortherapien), Venetoclax, einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte die einarmige Studie BRUIN für die Nutzenbewertung vor. Desweiteren legte der pharmazeutische Unternehmer das Ergebnis einer Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse vor. Die Studie BRUIN ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Ein Zusatznutzen von Pirtobrutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, ist somit nicht belegt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen (Beschluss vom 5. August 2021) zugrunde gelegt, welche sich auf Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien beziehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten für die Patientenpopulation ab der zweiten Therapielinie wird aufgrund des methodischen Vorgehens bei der Selektion der Patientenpopulation insgesamt als unterschätzt bewertet. Dies konnte durch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Analysen nicht ausgeräumt werden.

Die im Beschluss zur Nutzenbewertung von Autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen festgestellte Anzahl der Patientinnen und Patienten wird trotz des hinsichtlich der Therapielinie abweichenden Anwendungsgebietes sowie den bestehenden Unsicherheiten als die bessere Schätzung angesehen.

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

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jaypirca (Wirkstoff: Pirtobrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. April 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pirtobrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Juli 2025).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

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

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

### CAR-T-Zell-Therapien

Bei Brexucabtagen autoleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 Arzneimittelgesetz (AMG) Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für diesen Wirkstoff als Behandlungsoption des zu bewertenden Arzneimittels an.

Brexucabtagen autoleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierten stationären Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der jeweiligen Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Brexucabtagen autoleucel wird entsprechend den Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

### Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2025 (4 394,22 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Die Hochdosischemotherapie zur Konditionierung vor einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation ist von den Erlösen aus den diagnosebezogenen Fallgruppen umfasst.

### Behandlungsdauer:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pirtobrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vortherapien)</i>				
Brexucabtagen autoleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,9 (mittlere Verweildauer)	7,9
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre	einmalig		16,0 (mittlere Verweildauer)	16,0
autologe Stammzelltransfusion	einmalig		22,3 (mittlere Verweildauer)	22,3
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,9 (mittlere Verweildauer)	7,9
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		33,6 (mittlere Verweildauer)	33,6
<i>Bendamustin + Rituximab<sup>11</sup></i>				

<sup>11</sup> Rummel et al.; Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Bendamustin	1 x an Tag 1 und 2 eines 28-Tage Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Lenalidomid</i>				
Lenalidomid	1 x an Tag 1-21 eines 28-Tage Zyklus	13,0	21	273
<i>Lenalidomid + Rituximab<sup>12,13</sup></i>				
Lenalidomid	1 x an Tag 1-21 eines 28-Tage Zyklus	12,0 <sup>13</sup>	21	252
Rituximab	<u>Zyklus 1<sup>12</sup></u> 1 x an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus - <u>Zyklen 2-5<sup>13</sup></u> 1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	1,0 – 5,0	1-4	4,0 – 8,0
<i>R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)<sup>14</sup></i>				
Rituximab	<u>Zyklus 1-8:</u> 1 x an Tag 0 eines 21-Tage Zyklus  <u>Ab Zyklus 9:</u> 1 x alle 56 Tage	11,5	1	11,5

<sup>12</sup> Wang et al.; Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol. 2012 Jul;13(7):716-23

<sup>13</sup> Leonard et al.; AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1188-1199

<sup>14</sup> Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 07.05.2025)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8,0	1	8,0
Doxorubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8,0	1	8,0
Vincristin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8,0	1	8,0
Prednison	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	8,0	5	40,0
<i>VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)<sup>15,16</sup></i>				
Bortezomib	4 x an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	4	24,0 - 32,0
Rituximab	<u>6-8 Zyklen:</u> 1 x an Tag 0 eines 21-Tage Zyklus  <u>Ab Zyklus 7-9:</u> 1 x alle 56 Tage	10,3 - 11,5	1	10,3 - 11,5
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	1	6,0 - 8,0
Doxorubicin	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	5	30,0 - 40,0

<sup>15</sup> Robak et al; LYM-3002 investigators. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1449-1458.

<sup>16</sup> Fisher et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 20;24(30):4867-74. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9665. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17001068.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Prednison	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	6,0 - 8,0	5	30,0 - 40,0
<i>R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)<sup>17,18</sup></i>				
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus  <u>Ab Zyklus 2 für die Zyklen 4-6:</u> 1 x an Tag 2 eines 21-Tage Zyklus  <u>Ab Zyklus 5-7:</u> 1 x alle 56 Tage	9,0 – 10,3	1	9,0 – 10,3
Bendamustin	2 x an Tag 2 und 3 eines 21-Tage Zyklus	4,0 – 6,0	2	8,0 – 12,0
Cytarabin	3 x an Tag 2, 3, 4 eines 21-Tage Zyklus	4,0 – 6,0	3	12,0 – 18,0
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)<sup>14</sup></i>				
Fludarabin	3 x an Tag 1, 2, 3 eines 28-Tage Zyklus	4,0	3	12,0
Cyclophosphamid	3 x an Tag 1, 2, 3 eines 28-Tage Zyklus	4,0	3	12,0
Mitoxantron	1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	4,0	1	4,0

<sup>17</sup> McCulloch R et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy; Br J Haematol. 2020 May;189(4):684-688

<sup>18</sup> Visco et al.; Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol. 2013 Apr 10;31(11):1442-9

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Rituximab	1 x an Tag 0 eines 28-Tage Zyklus	4,0	1	4,0
<i>Ibrutinib</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Temsirolimus</i>				
Temsirolimus	Kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
<i>Venetoclax<sup>19</sup></i>				
Venetoclax	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>20</sup>

#### Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pirtobrutinib	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg

<sup>19</sup> Eyre et al.; Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica. 2019 Feb;104(2):e68-e71

<sup>20</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vortherapien)</i>					
Brexucabtagen autoleucel	1 - 2 x 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg <sup>21</sup>	1 - 2 x 10 <sup>6</sup> /kg	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
<i>Bendamustin + Rituximab<sup>11</sup></i>					
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup> = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 18 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6 x 500 mg + 36 x 100 mg
<i>Lenalidomid</i>					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	273,0	273 x 20 mg
<i>Lenalidomid + Rituximab<sup>12,13</sup></i>					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	252,0	252 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0 – 8,0	4 x 500 mg + 12 x 100 mg - 8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)<sup>14</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	11,5	11,5 x 500 mg + 34,5 x 100 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> = 1 432,5 mg	1 432,5 mg	1 x 2 000 mg	8,0	8,0 x 2 000 mg
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> = 95,5 mg	95,5 mg	2 x 50 mg	8,0	16,0 x 50 mg
Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> = 2,7 mg	2,7 mg	2 x 2 mg	8,0	16,0 x 2 mg

<sup>21</sup> Für Patienten über 100 kg beträgt die Maximaldosis 2 x 10<sup>8</sup> CAR-positive, lebensfähige T-Zellen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednison (p.o.)	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	40,0	80,0 x 50 mg
<i>VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)<sup>15,16</sup></i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	24,0 – 32,0	24,0 x 2,5 mg - 32,0 x 2,5 mg
Rituximab	750 mg/m <sup>2</sup> = 1 432,5 mg	1 432,5 mg	3 x 500 mg	10,3 – 11,5	30,9 x 500 mg - 34,5 x 500 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> = 1 432,5 mg	1 432,5 mg	1 x 2 000 mg	6,0 - 8,0	6,0 x 2 000 mg - 8,0 x 2 000 mg
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> = 95,5 mg	95,5 mg	2 x 50 mg	6,0 - 8,0	12,0 x 50 mg - 16,0 x 50 mg
Prednison (p.o.)	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30,0 - 40,0	60,0 x 50 mg - 80,0 x 50 mg
<i>R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)<sup>17,18</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	9,0 – 10,3	9,0 x 500 mg + 27,0 x 100 mg - 10,3 x 500 mg + 30,9 x 100 mg
Bendamustin	70 mg/m <sup>2</sup> = 133,7 mg	133,7 mg	1 x 100 mg + 2 x 25 mg	8,0 – 12,0	8,0 x 100 mg + 16,0 x 25 mg - 12,0 x 100 mg + 24,0 x 25 mg
Cytarabin	800 mg/m <sup>2</sup> = 1 528 mg	1 528 mg	1 x 2 000 mg	12,0 – 18,0	12,0 x 2 000 mg - 18,0 x 2 000 mg
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)<sup>14</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0	4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Fludarabin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,8 mg	47,8 mg	1 x 50 mg	12,0	12,0 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup> = 382 mg	382 mg	1 x 500 mg	12,0	12,0 x 500 mg
Mitoxantron	8 mg/m <sup>2</sup> = 15,3 mg	15,3 mg	1 x 20 mg	4,0	4 x 20 mg
<i>Ibrutinib</i>					
Ibrutinib	560 mg	560 mg	1 x 560 mg	365	365 x 560 mg
<i>Temsirolimus</i>					
Temsirolimus	<u>Woche 1 -3:</u> 175 mg	<u>Woche 1 -3:</u> 175 mg	<u>Woche 1 -3:</u> 18 x 30 mg	52,1	165,3 x 30 mg
	<u>Ab Woche 3:</u> 75 mg	<u>Ab Woche 3:</u> 75 mg	<u>Ab Woche 3:</u> 3 x 30 mg		
<i>Venetoclax<sup>19</sup></i>					
Venetoclax	<u>Woche 1:</u> 20 mg	<u>Woche 1:</u> 20 mg	<u>Woche 1:</u> 2 x 10 mg	365	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 3 981 x 100 mg
	<u>Woche 2:</u> 50 mg	<u>Woche 2:</u> 50 mg	<u>Woche 2:</u> 1 x 50 mg		
	<u>Woche 3:</u> 100 mg	<u>Woche 3:</u> 100 mg	<u>Woche 3:</u> 1 x 100 mg		
	<u>Woche 4:</u> 200 mg	<u>Woche 4:</u> 200 mg	<u>Woche 4:</u> 2 x 100 mg		
	<u>Woche 5:</u> 400 mg	<u>Woche 5:</u> 400 mg	<u>Woche 5:</u> 4 x 100 mg		
	<u>Woche 6:</u> 800 mg	<u>Woche 6:</u> 800 mg	<u>Woche 6:</u> 8 x 100 mg		
	<u>Ab Woche 7:</u> 1 200 mg	<u>Ab Woche 7:</u> 1 200 mg	<u>Ab Woche 7:</u> 12 x 100 mg		

#### Kosten:

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

### Stationäre Behandlungen:

Be-rech-nungs-jahr	DRG	Mitt-lere Ver- weil- dauer [d]	DRG- Bewer- tungs- relation (Haupt- abtei- lung)	Bundes- basisfall- wert	Pflege- erlös- bewer- tungs- relation	Pflege- ent- gelt- wert	Fallpau- schalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpau- schalenerlös und Pflegeerlös
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>									
<b>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</b>									
2025	R61G	7,9	1,061	4 394,22 €	0,7864	250 €	4 662,27 €	1 553,14 €	6 215,41 €
2025	A04E	33,6	9,004	4 394,22 €	1,7706	250 €	39 565,56 €	14 873,04 €	54 438,60 €
<b>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</b>									
2025	R61G	7,9	1,061	4 394,22 €	0,7864	250 €	4 662,27 €	1 553,14 €	6 215,41 €
2025	A42A	16,1	2,095	4 394,22 €	0,7016	250 €	9 205,89 €	2 823,94 €	12 029,83 €
2025	A15C	22,3	4,918	4 394,22 €	1,2007	250 €	21 610,77 €	6 693,90 €	28 304,67 €

### Kosten der Arzneimittel:

<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Bezeichnung der Therapie	Packungs- gröÙe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Pirtobrutinib 100 mg	168 FTA	34 990,11 €	1,77 €	1 995,00 €	32 993,34 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bezeichnung der Therapie	Packungs- gröÙe	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittel s	
<b>CAR-T-Zell-Therapie</b>					
Brexucabtagen autoleucel	1 Einzel- infusions- beutel	271 000,00 €		0 € <sup>22</sup>	271 000,00 €
Bezeichnung der Therapie	Packungs- gröÙe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,96 €	1,77 €	204,07 €	1 415,12 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	331,03 €	1,77 €	40,46 €	288,80 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,39 €	1,77 €	11,15 €	86,47 €

<sup>22</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Bortezomib 2,5 mg	1	PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 2 000 mg	1	KII	70,38 €	1,77 €	2,80 €	65,81 €
Cyclophosphamid 500 mg	1	KII	26,19 €	1,77 €	0,71 €	23,71 €
Cytarabin 2 000 mg	1	IIL	77,06 €	1,77 €	3,12 €	72,17 €
Doxorubicin 50 mg <sup>23</sup>	1	INF	151,26 €	1,77 €	11,07 €	138,42 €
Fludarabin 50 mg	5	KII	550,85 €	1,77 €	25,60 €	523,48 €
Fludarabin 50 mg	1	KII	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €
Ibrutinib 560 mg	28	FTA	7 670,29 €	1,77 €	0,00 €	7 668,52 €
Lenalidomid 20 mg <sup>23</sup>	63	HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Mitoxantron 20 mg	1	IFK	235,57 €	1,77 €	10,64 €	223,16 €
Prednison 50 mg <sup>23</sup>	50	TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €
Prednison 50 mg <sup>23</sup>	10	TAB	23,19 €	1,77 €	0,94 €	20,48 €
Rituximab 500 mg <sup>14</sup>	1	IFK	1 777,34 €	1,77 €	84,18 €	1 691,39 €
Rituximab 100 mg <sup>14</sup>	2	IFK	717,21 €	1,77 €	33,50 €	681,94 €
Rituximab 500 mg	1	IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Rituximab 100 mg	2	IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Temsirolimus 30 mg	1	IFK	1 435,77 €	1,77 €	78,87 €	1 355,13 €
Venetoclax 10 mg	14	FTA	86,99 €	1,77 €	0,00 €	85,22 €
Venetoclax 50 mg	7	FTA	200,49 €	1,77 €	0,00 €	198,72 €
Venetoclax 100 mg	360	FTA	18 921,18 €	1,77 €	0,00 €	18 919,41 €
Vincristin 2 mg	1	ILO	37,66 €	1,77 €	1,25 €	34,64 €

Abkürzungen:

FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht

<sup>23</sup> Festbetrag

verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

### CAR-T-Zell-Therapie

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation für Brexucabtagen autoleucel lediglich empfohlen.

#### *Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie*

Bei Brexucabtagen autoleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für Axicabtagen ciloleucel an.

Für Brexucabtagen autoleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (500 mg/m<sup>2</sup> = 955 mg) und Fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup> = 57,3 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

#### *Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) unter CAR-T-Zell-Therapie*

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Brexucabtagen autoleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.<sup>24</sup>

---

<sup>24</sup> S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011I\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011I_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)].

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
<i>Brexucabtagen autoleucel</i>							
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> = 955 mg	2 KII zu 500 mg	550,85 €	1,77 €	25,60 €	523,48 €	3,0	1570,44 €
Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> = 57,3 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
<i>Lenalidomid, Rituximab</i>							
<i>Screening auf HBV</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Abkürzungen: KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

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

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

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

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation

dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

### Kombinationspartner

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

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

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

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

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten

Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

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

### Benennung

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

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

### Ausnahme von der Benennung

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

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

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde

ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. September 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 12. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 i. V. m. Ziffer 3 und 4 des Beschlusses vom 1. August 2024 über den Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V (Pirtobrutinib) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pirtobrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pirtobrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juni 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Juli 2025 16. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken