

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 (neues Anwendungsgebiet: Chronische
lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert oder refraktär,
Monotherapie)

Vom 2. Oktober 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib (Jaypirca) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	16
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	23
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	26

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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) am 15. April 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO am 4. April 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA (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 Methoden¹ 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:

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 rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.10.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:

- Venetoclax in Kombination mit Rituximab

- b) Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
- Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

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

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

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. Zur Behandlung der rezidierten/refraktären chronischen lymphatischen Leukämie stehen neben Pirtobrutinib gemäß Zulassungsstatus die Zytostatika Chlorambucil, Cyclophosphamid und Fludarabin; die BTK-Inhibitoren Acalabrutinib, Ibrutinib und Zanubrutinib; der BCL-2-Inhibitor Venetoclax; die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib²; der Anti-CD-20-Antikörper Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison zur Verfügung.

Die chronische lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß weisen ebenfalls die Arzneistoffe Bendamustin, Bleomycin, Carmustin, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet auf. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.

zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu folgenden Wirkstoffen vor:

- Zanubrutinib (Beschluss vom 15. Juni 2023)
- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
- Acalabrutinib (Beschluss vom 5. August 2021)
- Venetoclax (Beschluss vom 16. Mai 2019)
- Ibrutinib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 21. Juli 2016)
- Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 15. September 2016)

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 Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung 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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

² Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

Auf Basis der vorliegenden Evidenz sieht der G-BA es als sachgerecht an, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Patientinnen und Patienten laut Anwendungsgebiet mit rezidivierender/refraktärer chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) in verschiedene Patientenpopulationen zu unterteilen, die in Abhängigkeit von der (den) vorherigen Therapie(n) – konkret mit einem BTK-Inhibitor und/oder BCL-2-Inhibitor - differenziert werden:

Zur Patientenpopulation a):

Aus den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht hervor, dass für Patientinnen und Patienten mit BTK-Inhibitor-Vorbehandlung Venetoclax + Rituximab aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinie darstellt.

Für Venetoclax in Kombination mit Rituximab wurde in der Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, welche mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die individualisierte geeignete Therapie darstellt, gegenüber Bendamustin + Rituximab ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. Mai 2019). Für die weiteren Patientenpopulationen lagen keine Daten vor, sodass hier kein Zusatznutzen abgeleitet werden konnte. Insgesamt erachtet der G-BA unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen Venetoclax in Kombination mit Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie für rezidivierte oder refraktäre Patientinnen und Patienten, die zuvor mit BTK-Inhibitor und nicht mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden.

Zur Patientenpopulation b):

Aus den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht hervor, dass die Therapie von Patientinnen und Patienten, welche bereits zwei Vortherapien einschließlich eines BTK-Inhibitors und eines BCL-2-Inhibitors erhalten haben, von individualisierten Therapieentscheidungen geprägt ist. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Ansprechens, der genetischen Risikofaktoren und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes getroffen. Als genetische Risikofaktoren wird nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse das Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation sowie ein unmutierter IGHV-Status und komplexer Karyotyp angesehen.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL werden in den vorliegenden Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ verschiedene Therapieoptionen genannt. Eine zeitlich begrenzte Venetoclax-basierte Behandlung wird gegenüber einer Chemoimmuntherapie bevorzugt empfohlen. Der PI3K-Inhibitor Idelalisib wird wegen seines Nebenwirkungsprofils nur nachrangig empfohlen. Da die Patientinnen und Patienten aber bereits BTK-Inhibitor und BCL-2-Inhibitor erhalten haben, stellt Idelalisib in Kombination mit Rituximab eine geeignete Option dar.

In der Nutzenbewertung zu Idelalisib in Kombination mit Rituximab war in allen Patientengruppen ein Zusatznutzen nicht belegt, da keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss vom 15. September 2016). Für die Kombinationstherapie aus Idelalisib und Ofatumumab wurde für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Vortherapie kein Zusatznutzen festgestellt, da keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss vom 16. März 2017). Die vorliegenden Leitlinien sowie die AkdÄ in ihrer schriftlichen Äußerung

stellen einhellig auf die Kombinationstherapie von Idelalisib mit Rituximab als relevante Therapieoption und nicht auf Idelalisib mit Ofatumumab für die vorliegende Patientengruppe ab. Im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet der G-BA daher nur Idelalisib + Rituximab als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der vorliegenden Leitlinien kann für Patientinnen und Patienten, die bereits BTK-Inhibitor und BCL-2-Inhibitor erhalten, eine Retherapie mit Venetoclax + Rituximab erwogen werden, wenn die Patientinnen und Patienten für mindestens 12 Monate in Remission nach einer Venetoclax-basierten Therapie waren. Basierend auf den Leitlinienempfehlungen und den oben dargestellten Nutzenbewertungen, bestimmt der G-BA Venetoclax + Rituximab als eine Option innerhalb der individualisierten Therapie.

Des Weiteren kommt gemäß der vorliegenden Evidenz die zugelassene Chemoimmuntherapie Bendamustin in Kombination mit Rituximab als eine weitere Behandlungsoptionen in Betracht. Die Chemoimmuntherapie wird in den vorliegenden Leitlinien zwar nur noch in Ausnahmefällen empfohlen, doch aufgrund der eingeschränkten Anzahl an Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, die sowohl mit BCL-2-Inhibitor als auch mit BTK-Inhibitor vorbehandelt sind, wird die zugelassene Chemoimmuntherapie Bendamustin in Kombination mit Rituximab als Bestandteil der individualisierten Therapie vom G-BA benannt.

Aus den Leitlinien geht zudem hervor, dass für geeignete Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorclassen (BTK-Inhibitoren und BCL-2-Inhibitoren), insbesondere bei Vorliegen genetischer Risikofaktoren (z.B. TP53, komplexer Karyotyp), die allogene Stammzelltransplantation als eine mögliche Behandlungsoption angesehen werden kann. Auch in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ wird darauf verwiesen, dass die allogene Stammzelltransplantation weiterhin als „last-line“-Therapieoption erachtet wird. Da eine allogene Stammzelltransplantation nur in Einzelfällen und erst nach Remissionsinduktion für ausgewählte Patientinnen und Patienten infrage kommt, bestimmt der G-BA die allogene Stammzelltransplantation insgesamt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtschau sieht der G-BA die Behandlungsoptionen Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab sowie Bendamustin in Kombination mit Rituximab als Optionen im Rahmen der individualisierten Therapie.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Für die Therapieentscheidung sind insbesondere die Vortherapie, das Ansprechen, genetische Risikofaktoren, die Dauer der Remission der vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand zu berücksichtigen.

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:

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung dieser Patientenpopulation keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

- b1) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b2) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie BRUIN CLL-321 vorgelegt.

In der noch laufenden Studie BRUIN CLL-321 wird Pirtobrutinib mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab verglichen. Die Studie wird in 200 Studienzentren in Australien, Europa, Asien und Nordamerika seit 2021 durchgeführt.

In der Studie wurden behandlungsbedürftige, erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL bzw. kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL) eingeschlossen, die mit einem BTK-Inhibitor vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 238 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N=119 Interventionsarm; N=119 Vergleichsarm). Die insgesamt 238 Patientinnen und Patienten wurden nach 17p-Deletionsstatus (ja versus nein) sowie nach Venetoclax-Vorbehandlung (ja versus nein) stratifiziert. Nach Krankheitsprogression war für Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm ein Wechsel auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib möglich (Treatment Switching). Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die neben einem BTK-Inhibitor bereits mit BCL-2-Inhibitor vorbehandelt wurden (N=60 Interventionsarm; N=62

Vergleichsarm). Innerhalb des Vergleichsarms erhielten 48 Patientinnen und Patienten Idelalisib in Kombination mit Rituximab und 14 Bendamustin in Kombination mit Rituximab.

Insgesamt wurden für die Studie BRUIN CLL-321 bisher 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 29.08.2023: präspezifizierter finaler Datenschnitt für den Endpunkt PFS nach etwa 88 Ereignissen
- 09.02.2024: laut pharmazeutischem Unternehmer im Rahmen der Zulassung vorgelegter Datenschnitt
- 29.08.2024: Nach Vorliegen des 1. Datenschnitts in Version 3 des statistischen Analyseplans vom 06.09.2023 präspezifizierter finaler Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben nach etwa 70 Ereignissen etwa 1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die Teilpopulation zum Datenschnitt vom 29.08.2024 herangezogen.

Zur Umsetzung der individualisierten Therapie

Für die Patientenpopulation b) wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgelegt. In der Studie BRUIN CLL-321 standen den Prüferärztinnen und -ärzten nur Idelalisib in Kombination mit Rituximab sowie Bendamustin in Kombination mit Rituximab zur Verfügung, jedoch nicht Venetoclax in Kombination mit Rituximab. In der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation hatten nahezu alle Patientinnen und Patienten (mit Ausnahme von 2 Patientinnen und Patienten) bereits eine Vortherapie mit Venetoclax erhalten.

Aus den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Stellungnahme der Fachgesellschaften wird deutlich, dass die Auswahl an geeigneten Therapieoptionen insbesondere in der 3. Therapielinie begrenzt ist und Empfehlungen für eine optimale Therapiesequenz nur eingeschränkt getroffen werden können.

Gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen³ kann eine Retherapie mit Venetoclax insbesondere nach längerer Remissionsdauer (>2-3 Jahre) sinnvoll sein. Im vorgelegten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wieviel Zeit bei den Patientinnen und Patienten der Teilpopulation seit der Behandlung mit Venetoclax vergangen war bzw. ob und wie lange sich die Patientinnen und Patienten in Remission befanden. Somit ist unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Retherapie mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab eine relevante Option gewesen wäre.

In Bezug auf die Studienpopulation der Studie BRUIN CLL-321 wird trotz verbleibender Unsicherheiten die Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab als eine hinreichende Umsetzung der individualisierten Therapie hinsichtlich dieser Behandlungsoptionen angesehen.

Aus den Studienergebnissen lassen sich jedoch nur Aussagen für jene Patientinnen und Patienten ableiten, bei denen eine Indikation für Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab bestand.

Die Ergebnisse der Studie BRUIN CLL-321 können somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der gesamten Teilpopulation b) herangezogen werden. Aus diesen Gründen

³ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2024 [Zugriff: 11.09.2025]. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf.

erachtet es der G-BA daher für sachgerecht, bei der Bewertung des Zusatznutzens eine Unterteilung der Patientenpopulation b) entsprechend der Datenlage vorzunehmen: Patientinnen und Patienten, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Teilpopulation b1) und Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt (Teilpopulation b2).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

b1) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie BRUIN CLL-321 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie BRUIN CLL-321 operationalisiert 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 progredienten Erkrankung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach iwCLL 2018-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

EORTC-QLQ C30 und Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie BRUIN CLL-321 anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ C30. Der Gesundheitszustand wurde in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-ED erhoben. Die Daten sind nicht geeignet, da die Rückläufe für alle Fragebogen insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell sinken. Da zudem zu den frühen Erhebungszeitpunkten nur wenige Ereignisse aufgetreten sind, führt dies dazu, dass die Ergebnisse der PROs insgesamt nicht interpretierbar sind.

Lebensqualität

EORTC-QLQ C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie BRUIN CLL-321 anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ C30 erhoben. Die Daten sind nicht geeignet, da die Rückläufe für alle Fragebogen insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell sinken. Da zudem zu den frühen Erhebungszeitpunkten nur wenige Ereignisse aufgetreten sind, führt dies dazu, dass die Ergebnisse der PROs insgesamt nicht interpretierbar sind.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 28 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs liegt in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Rai-Stadium vor. Für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium 0-II zeigt sich ein Vorteil von Pirtobrutinib, während für Patientinnen und Patienten im Rai-Stadium III-IV kein signifikanter Unterschied vorliegt. Vor dem Hintergrund, dass sich diese Effektmodifikation nur bei einem Endpunkt zeigt, wird für die Bewertung das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pirtobrutinib vor.

Spezifische unerwünschte Ereignisse:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs) und Herzerkrankungen (UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Herzerkrankungen liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Blutungen (schwere UEs, UEs)

Für den Endpunkte Blutungen (schwere UEs und UEs) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor.

Weitere spezifische UEs

Für die weiteren spezifischen UEs: Bronchitis, Fieber, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Diarrhö, Untersuchungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Leber- und Gallenerkrankungen sowie Gefäßerkrankungen zeigen sich in der Studie jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pirtobrutinib.

Fazit zu den Nebenwirkungen:

In der Gesamtschau liegen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie für verschiedene spezifische UEs jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil für Pirtobrutinib vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden, liegen aus der Studie BRUIN CLL-321 Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben unterliegen einem hohen Verzerrungspotential, da ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten (37%) aus dem Kontrollarm auf eine Therapie mit Pirtobrutinib wechselte (Treatment Switching). Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Pirtobrutinib festgestellt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen aus den Auswertungen für die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor, da die Rückläufe für alle Fragebogen insbesondere im Kontrollarm schon früh und zwischen den Studienarmen stark differenziell sinken. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie spezifische UEs zeigen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil für Pirtobrutinib im Vergleich zur individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab.

In der Gesamtschau stellt der G-BA für Pirtobrutinib zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, einen geringen Zusatznutzen gegenüber der individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie BRUIN CLL-321.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE wird wegen des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotential ebenfalls als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte schwere UE und schwerwiegende UE wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Darüber hinaus ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine adäquate Prämedikation vor der Behandlung mit Rituximab erhielten.

Weiterhin bestehen Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, da in der Studie BRUIN CLL-321 die mediane Anzahl der Vortherapien bei den Patientinnen und Patienten bei vier lag, während das vorliegende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie umfasst.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche in der Summe zur Einschränkung der Aussagesicherheit führen. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

b2) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, können aus der Studie BRUIN CLL-321 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. In dieser Studie standen den Prüferärztinnen und -ärzten nur Idelalisib in Kombination mit Rituximab sowie Bendamustin in Kombination mit Rituximab zur Verfügung, jedoch nicht Venetoclax in Kombination mit Rituximab. Somit liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation vor.

Ein Zusatznutzen von Pirtobrutinib ist für Teilpopulation b2) somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pirtobrutinib:

„Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

und

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

Zur Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Venetoclax in Kombination mit Rituximab bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Patientenpopulation keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Zur Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Daten der Studie BRUIN CLL-321 zum Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt.

Aus den Ergebnissen der Studie BRUIN CLL-321 lassen sich nur Aussagen für jene Patientinnen und Patienten ableiten, für die eine Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, jedoch nicht für Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax in Kombination mit Rituximab als die geeignete individualisierte Therapie angezeigt wäre. Daher wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens eine Unterteilung in entsprechende Teilpopulationen vorgenommen:

b1) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Für Patientinnen und Patienten, für die Idelalisib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten der Studie BRUIN CLL-321 herangezogen.

Für das Gesamtüberleben zeigen diese keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität - erhoben anhand der Symptomskalen bzw. der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie des EQ 5D VAS - liegen keine verwertbaren Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten der Fragebögen vor.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte schwere UEs, Abbruch wegen UEs sowie im Detail bei spezifische UEs Vorteile von Pirtobrutinib im Vergleich zur individualisierten Therapie vor.

In der Gesamtschau wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

b2) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden und für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt

Für Patientinnen und Patienten, für die Venetoclax + Rituximab die geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen aus der Studie BRUIN CLL-321 keine Daten vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation 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 Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Überschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, vor.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Zanubrutinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. Juni 2023). Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

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: 23. September 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pirtobrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie 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-Taxe (Stand: 1. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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.

Zur Kostendarstellung von Bendamustin in Kombination mit Rituximab und Idelalisib in Kombination mit Rituximab wurden vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben zur Dosierung der jeweiligen Kombinationstherapie in den jeweiligen Fachinformationen die Publikationen von Fischer K. et al.⁴ sowie Furman et al.⁵ herangezogen. Die Angaben zur Behandlungsdauer (6 Zyklen) basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Rituximab. Laut Fachinformation von Rituximab wird Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie über insgesamt 6 Zyklen verabreicht.

Behandlungsdauer:

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	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u>				

⁴ Fischer, K., Cramer, P., Busch, R., Böttcher, S., Bahlo, J., Schubert, J., ... & Wendtner, C. M. (2012). Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(26), 3209-3216.

⁵ Furman, R. R., Sharman, J. P., Coutre, S. E., Cheson, B. D., Pagel, J. M., Hillmen, P., ... & O'Brien, S. M. (2014). Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 370(11), 997-1007.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Venetoclax in Kombination mit Rituximab				
Venetoclax	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	11,8	1	11,8
b) <u>Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u>				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab ⁵				
Idelalisib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab	<u>Zyklus 1-5:</u> Tag 1 eines 14-Tages-Zyklus <u>Zyklus 6 ff:</u> Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	15,0	1	15,0
Venetoclax in Kombination mit Rituximab				
Venetoclax	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	11,8	1	11,8
Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) ⁴				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0

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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), www.gbe-bund.de

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

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	365,0	730 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u>					
Venetoclax in Kombination mit Rituximab					
Venetoclax	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 2 x 10 mg <u>Woche 2:</u> 1 x 50 mg <u>Woche 3:</u> 1 x 100 mg <u>Woche 4:</u> 2 x 100 mg <u>Woche 5ff:</u> 4 x 100 mg	365,0	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1 369 x 100 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 716,3 mg <u>Zyklus 2 ff:</u> 500 mg/m ² = 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 716,3 mg <u>Zyklus 2 ff:</u> 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 ff:</u> 2 x 500 mg	11,8	3 x 100 mg + 22,6 x 500 mg
b) <u>Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u>					
Idelalisib in Kombination mit Rituximab					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 716,3 mg <u>Zyklus 2 ff:</u>	<u>Zyklus 1:</u> 716,3 mg <u>Zyklus 2 ff:</u>	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 ff:</u>	15,0	3 x 100 mg + 29 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg		
Venetoclax in Kombination mit Rituximab					
Venetoclax	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5ff:</u> 400 mg	<u>Woche 1:</u> 2 x 10 mg <u>Woche 2:</u> 1 x 50 mg <u>Woche 3:</u> 1 x 100 mg <u>Woche 4:</u> 2 x 100 mg <u>Woche 5ff:</u> 4 x 100 mg	365,0	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 1 369 x 100 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 716,3 mg <u>Zyklus 2 ff:</u> 500 mg/m ² = 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 716,3 mg <u>Zyklus 2 ff:</u> 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 ff:</u> 2 x 500 mg	11,8	3 x 100 mg + 22,6 x 500 mg
Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) ⁷					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 716,3 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 716,3 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 955 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg

⁷ Flinn, I. W., Van Der Jagt, R., Kahl, B. S., Wood, P., Hawkins, T. E., MacDonald, D., ... & Burke, J. M. (2014). Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(19), 2944-2952.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pirtobrutinib	168 FTA	34 990,11 €	1,77 €	1 995,00 €	32 993,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	1 PIK	101,23 €	1,77 €	11,38 €	88,08 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	422,90 €	1,77 €	52,08 €	369,05 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	337,73 €	1,77 €	41,31 €	294,65 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 653,78 €	1,77 €	208,35 €	1 443,66 €
Idelalisib 150 mg	60 FTA	4 535,08 €	1,77 €	255,71 €	4 277,60 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
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 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; um Einnehmen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 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.

Prämedikation zur Prophylaxe

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 5a SGB V bei Abgabe eines nicht 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.

Im Rahmen einer Prämedikation fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab (in der Kombinationstherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
a) <u>Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u>							
Venetoclax in Kombination mit Rituximab							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	11,8	82,84 €
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	11,8	3,55 €
b) <u>Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden</u>							
Idelalisib in Kombination mit Rituximab							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	15,0	105,30 €
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	15,0	4,52 €
Venetoclax in Kombination mit Rituximab							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	11,8	82,84 €

⁸ Festbetrag

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
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	11,8	3,55 €
Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	6,0	52,65 €
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €

Hepatitis-B-Diagnostik

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.⁹

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
HBV-Screening							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €

⁹ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, 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:

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und nicht mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

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.

- b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und mit einem B-Zell-Lymphom-2-(BCL-2)-Inhibitor behandelt wurden

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 7. Dezember 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 23. April 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 10. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pirtobrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. April 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 10. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 25. August 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 26. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. August 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. September 2025 17. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken