

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	26
5.	Beschluss	28
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren.....	38
1.	Bewertungsgrundlagen	38
2.	Bewertungsentscheidung	38
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
2.2	Nutzenbewertung	38
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	39
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	40
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	45
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	46
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	46
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	48
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	48
5.2	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	64

5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	69
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	75
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	79
5.6	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	86
5.7	Stellungnahme der DGHO und GLA.....	91
D.	Anlagen	106
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	106
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	113

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Pritobrutinib 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-Steuer (Lauer-Steuer) 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) 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:

¹ 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 autoleucel (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, Temsirolimus. 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.^{2,3,4}

Explizit im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe Ibrutinib, Tamsirolimus, Lenalidomid als Monotherapie und Brexucabtagen autoleucel zugelassen sowie Rituximab in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid und 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 Tamsirolimus lässt sich aus den vorliegenden Leitlinien und weiterführender Literatur keine eindeutige Therapieempfehlung

² 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.

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

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

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.⁵

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 + Rituximab⁶
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)^{7,8}
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)⁹
- Venetoclax.¹⁰

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

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

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

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

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) 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 Gesamtansprechrates. Primärer Endpunkt der Phase 2 ist für die Patientinnen und Patienten mit MCL die Gesamtansprechrates. 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, Tamsirolimus, 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

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-Taxe (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
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation				
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
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,9 (mittlere Verweildauer)	7,9

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		33,6 (mittlere Verweildauer)	33,6
<i>Bendamustin + Rituximab¹¹</i>				
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^{12,13}</i>				
Lenalidomid	1 x an Tag 1-21 eines 28-Tage Zyklus	12,0 ¹³	21	252
Rituximab	<u>Zyklus 1¹²</u> 1 x an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus - <u>Zyklen 2-5¹³</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)¹⁴</i>				
Rituximab	<u>Zyklus 1-8:</u> 1 x an Tag 0 eines 21-Tage Zyklus <u>Ab Zyklus 9:</u>	11,5	1	11,5

¹¹ 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

¹² 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

¹³ 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

¹⁴ 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
	1 x alle 56 Tage			
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)^{15,16}</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

¹⁵ 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.

¹⁶ 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)^{17,18}</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)¹⁴</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
Rituximab	1 x an Tag 0 eines 28-Tage Zyklus	4,0	1	4,0

¹⁷ 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

¹⁸ 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
<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>Venetoclax¹⁹</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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).²⁰

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Brexucabtagen autoleucel</i> (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vortherapien)					
Brexucabtagen autoleucel	1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-	1 - 2 x 10 ⁶ /kg	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel

¹⁹ 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

²⁰ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), 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
	Zellen pro kg ²¹				
<i>Bendamustin + Rituximab</i> ¹¹					
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 + 18 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 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</i> ^{12,13}					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	252,0	252 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 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)</i> ¹⁴					
Rituximab	375 mg/m ² = 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 ² = 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 ² = 95,5 mg	95,5 mg	2 x 50 mg	8,0	16,0 x 50 mg
Vincristin	1,4 mg/m ² = 2,7 mg	2,7 mg	2 x 2 mg	8,0	16,0 x 2 mg
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)</i> ^{15,16}					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 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 ² = 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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 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 ² = 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)^{17,18}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 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 ² = 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 ² = 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)¹⁴</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 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 ² = 47,8 mg	47,8 mg	1 x 50 mg	12,0	12,0 x 50 mg
Cyclophosphamid	200 mg/m ² = 382 mg	382 mg	1 x 500 mg	12,0	12,0 x 500 mg
Mitoxantron	8 mg/m ² = 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>	<u>Ab Woche 3:</u>	<u>Ab Woche 3:</u>		

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	75 mg	75 mg	3 x 30 mg		
<i>Venetoclax¹⁹</i>					
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 5:</u> 400 mg <u>Woche 6:</u> 800 mg <u>Ab Woche 7:</u> 1 200 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 5:</u> 400 mg <u>Woche 6:</u> 800 mg <u>Ab Woche 7:</u> 1 200 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 5:</u> 4 x 100 mg <u>Woche 6:</u> 8 x 100 mg <u>Ab Woche 7:</u> 12 x 100 mg	365	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 3 981 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-rechnungs-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
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
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 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
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:

Zu bewertendes Arzneimittel					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pirtobrutinib 100 mg	168 FTA	34 990,11 €	1,77 €	1 995,00 €	32 993,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
<i>CAR-T-Zell-Therapie</i>					
Brexucabtagen autoleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	271 000,00 €		0 € ²²	271 000,00 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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 €
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 ²³	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 ²³	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 ²³	50 TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €
Prednison 50 mg ²³	10 TAB	23,19 €	1,77 €	0,94 €	20,48 €
Rituximab 500 mg ¹⁴	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	84,18 €	1 691,39 €
Rituximab 100 mg ¹⁴	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 €

²² Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.
²³ Festbetrag

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 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/m² = 955 mg) und Fludarabin (30 mg/m² = 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.²⁴

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							
<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 ² = 955 mg	2 KII zu 500 mg	550,85 €	1,77 €	25,60 €	523,48 €	3,0	1570,44 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 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	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €

²⁴ 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.

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
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)							
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 Unternehmern. 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

5. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 29. Juli 2025 (BAnz AT 22.08.2025 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pirtobrutinib wie folgt ergänzt:

Pirtobrutinib

Beschluss vom: 7. August 2025

In Kraft getreten am: 7. August 2025

BAnz AT 04.09.2025 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Oktober 2023):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Vortherapien),
- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Circa 105 bis 150 Patientinnen und Patienten

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

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-27), sofern nicht anders indiziert.

Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pirtobrutinib	143 363,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
CAR-T-Zell-Therapie	
Brexucabtagen autoleucel	271 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>2 240,52 €</i>
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	46 549,91 €
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	60 654,01 €
Bendamustin + Rituximab	
Bendamustin	6 520,76 €
Rituximab	16 151,40 €
Gesamt	22 672,16 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
Lenalidomid	
Lenalidomid	464,40 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
Lenalidomid + Rituximab	
Lenalidomid	428,68 €
Rituximab	10 767,60 € - 21 535,20 €
Gesamt	11 196,28 € - 21 963,88 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)	
Rituximab	31 214,46 €
Cyclophosphamid	526,48 €
Doxorubicin	2 214,72 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Vincristin	554,24 €
Prednison	123,24 €
<i>Gesamt</i>	<i>34 633,14 €</i>
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
<i>VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)</i>	
Rituximab	51 830,42 € - 57 868,92 €
Bortezomib	4 208,16 € - 5 610,88 €
Cyclophosphamid	394,86 € - 526,48 €
Doxorubicin	8 305,20 € - 11 073,60 €
Prednison	82,28 € - 123,24 €
<i>Gesamt</i>	<i>64 820,92 € - 75 203,12 €</i>
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
<i>R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)</i>	
Rituximab	24 227,10 € - 27 726,57 €
Bendamustin	3 665,04 € - 5 483,12 €
Cytarabin	866,04 € - 1 299,06 €
<i>Gesamt</i>	<i>28 758,18 € - 34 508,75 €</i>
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)</i>	
Rituximab	10 767,60 €
Fludarabin	1 270,32 €
Cyclophosphamid	284,52 €
Mitoxantron	892,64 €
<i>Gesamt</i>	<i>13 215,08 €</i>
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
<i>Ibrutinib</i>	
Ibrutinib	99 964,64 €
<i>Temsirolimus</i>	
Temsirolimus	224 002,99 €
<i>Venetoclax</i>	
Venetoclax	209 501,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bendamustin + Rituximab</i>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	6	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	6	6,0	600 €
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1 – 4	4,0 – 8,0	400 € - 800 €
<i>R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,5	1 150 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8,0	800 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8,0	800 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	8,0	800 €

	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
<i>VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	4	6,0 – 8,0	2 400 € - 3 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,3 – 11,5	1 030 € - 1 150 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	6,0 – 8,0	600 € - 800 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	5	6,0 – 8,0	3 000 € - 4 000 €
<i>R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	9,0 – 10,3	900 € - 1 030 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	800 € - 1 200 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	4,0 – 6,0	1 200 € - 1 800 €
<i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)</i>					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	3	4,0	1 200€

	parenteralen Lösung				
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	4,0	1 200€
Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
<i>Temsirolimus</i>					
Temsirolimus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	52,1	5 210 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. August 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz 04.09.2025 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Pritobrutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pirtobrutinib
- **Handelsname:** Jaypirca
- **Therapeutisches Gebiet:** Mantelzell-Lymphom (MCL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1164

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt. (Stand: 16.09.2024)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 406,51 kB)

Modul 2

(PDF 286,07 kB)

Modul 3

(PDF 1,49 MB)

Modul 4

(PDF 3,60 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1126/>

15.05.2025 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,09 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pirtobrutinib (Jaypirca)

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirtobrutinib: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation

Stand der Information: Juli 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 634,17 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 211,40 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 23.06.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pirtobrutinib - 2025-02-15-D-1164*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.06.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.04.2025 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Juni 2025 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pirtobrutinib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	03.06.2025
BeiGene Germany GmbH	21.05.2025
Roche Pharma AG	03.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.06.2025
AstraZeneca GmbH	05.06.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)	06.06.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Prof. Dr. Kretschmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Henkel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Thomay	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Zingel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BeiGene Germany GmbH						
Fr. Dr. Reinart	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Mårtensson	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Hofmann-Xu	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Pohl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Hr. Dr. Heisser	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Fr. von Salisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Dreyling	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Heß	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	03. Juni 2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib / Jaypirca®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.</i></p> <p>Allgemeine Anmerkung</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer und örtlicher Zulassungsinhaber des Wirkstoffes Pirtobrutinib (Jaypirca®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO, publiziert am 15. Mai 2025 im IQWiG -Bericht Nr. 2001 [1] sowie zum eingereichten Nutzendossier vom 12. Februar 2025 [2].</p> <p>Die Nutzenbewertung von Pirtobrutinib erfolgt in der Indikation des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms (r/r MCL) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) behandelt wurden.</p> <p>Hintergrund zur Indikation und Pirtobrutinib</p> <p><u>Indikation und neuere Behandlungsoptionen</u></p> <p>Das MCL ist eine seltene, unheilbare B-Zell-Neoplasie mit einem oftmals aggressivem klinischen Verlauf und einem medianen Überleben von 3,5 Jahren [3]. In der Post-BTKi-Therapiesituation sind die Therapieoptionen stark limitiert, und die Prognose für betroffene Patienten ist sehr ungünstig: in der Regel liegt das Gesamtüberleben unter den herkömmlichen Folgetherapien (z.B. Immunchemotherapien, ausgenommen Tecartus®) unter einem Jahr [4-8].</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zulassung von Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) im Jahr 2020 bedeutete für die Behandlung des MCL einen deutlichen medizinischen Fortschritt. In der angezeigten Population von Patienten mit r/r MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTKi einschließen, zeigten sich unter Tecartus® hohe Ansprechraten. Wie auch für andere CAR-T-Zellprodukte zutreffend ist jedoch die Anwendung von Tecartus® mit potenziell ernstesten unerwünschten Ereignissen verbunden. Daher wird für die Anwendung einer Tecartus®-Therapie ein guter körperliche Gesamtzustand vorausgesetzt. Des Weiteren ist aufgrund logistischer und ressourcenintensiver Hürden (komplexer Herstellungsprozess, mehrtägige stationäre Überwachung der Patienten) die Anwendung von Tecartus® nicht uneingeschränkt für alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignet [9]. Es bleibt also weiterhin ein signifikanter ungedeckter medizinischer Bedarf in der Indikation bestehen.</p> <p><u>Pirtobrutinib</u></p> <p>Seit dem 30. Oktober 2023 ist Pirtobrutinib zur Behandlung des r/r MCL in Europa zugelassen. In Deutschland wurde Pirtobrutinib zum 15. September 2024 erstmalig in der Lauer-Taxe gelistet und für den deutschen Markt verfügbar gemacht.</p> <p>Bei Pirtobrutinib handelt es sich um einen niedermolekularen, hochselektiven BTKi. Als erstes Arzneimittel aus der Klasse der BTKi hemmt Pirtobrutinib reversibel über eine nicht-kovalente Bindung die BTK-Aktivität, im Gegensatz zu den herkömmlichen kovalenten, also</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>irreversibel-bindenden BTKi. Außerdem inhibiert Pirtobrutinib nicht nur die Wild-Typ BTK, sondern auch die BTK-Mutante BTK C481, die maßgeblich für die Resistenzentwicklung gegenüber den herkömmlichen, kovalenten BTKi verantwortlich ist [10].</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei der Behandlung des r/r MCL wurde in der groß-angelegten BRUIN Studie untersucht, einer internationalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-1/2-Studie [11]. Die Studie schloss 778 Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie/kleinzelligem lymphozytischem Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom ein, darunter 166 Patienten mit MCL.</p> <p>Mit einem medianen Gesamtüberleben von 23,49 Monaten (Datenschnitt: 29.07.2022) wurde unter Pirtobrutinib für Patienten mit MCL eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt, im Vergleich zu herkömmlichen Therapien mit einem medianen Gesamtüberleben < 12 Monaten [4-8]. Darüber hinaus zeigte sich für Patienten unter Pirtobrutinib mit 56,7% eine hohe Gesamtansprechrates. Diese beträgt unter den herkömmlichen Folgetherapien (mit Ausnahme von Tecartus®) in der vorliegenden Therapiesituation zwischen 26-53% [4-8].</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Pirtobrutinib erwies sich in der Studie BRUIN als insgesamt sehr günstig. Nur einer von zehn Patienten brach die Behandlung mit Pirtobrutinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab; weniger als einer von 20 Patienten brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab, die in einem vermuteten Zusammenhang mit Pirtobrutinib stehen. Die häufigsten UE nach bevorzugtem Begriff waren</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ermüdung, Diarrhö und Anämie. Diese Ereignisse sind zum großen Teil charakteristische Zeichen und Symptome für die Grunderkrankung.</p> <p>Sicherheitsbedenken, wie sie bei Tecartus® auftreten (z.B. Zytokin-Release-Syndrom und neurologische Toxizitäten), wurden unter Pirtobrutinib nicht beobachtet.</p> <p>Pirtobrutinib stellt also eine bedeutsame Behandlungsoption für ein breites Kollektiv BTKi-vorbehandelter Patienten dar.</p> <p><u>Hintergrund zum regulatorischen Zulassungsverfahren von Pirtobrutinib</u></p> <p>Im Jahr 2021 wurde für Pirtobrutinib in Europa eine Orphan Designation für die Behandlung des MCL aufgrund der Seltenheit und Schwere der MCL-Erkrankung und des Mangels an zufriedenstellenden Therapieoptionen ausgewiesen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der europäischen Marktzulassung im Jahr 2023 wurde erneut überprüft, ob die Kriterien für die Orphan Designation für Pirtobrutinib erfüllt sind. Das Komitee für seltene Leiden (COMP) kam zum Schluss, dass ein klinisch relevanter Vorteil von Pirtobrutinib gegenüber zwei der zugelassenen, herkömmlichen Therapieoptionen, Lenalidomid und Temozolomid, nachgewiesen werden könne, nicht aber gegenüber der dritten und für das gleiche Patientenkollektiv zugelassenen Methode, Tecartus®. Die aktuelle Datenlage ließe keine sichere Aussage zu einer vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib gegenüber Tecartus® zu [12].</p> <p>Pirtobrutinib hat in Folge der COMP-Bewertung den Orphan Drug Status verloren, da die erforderlichen Orphan-Kriterien nicht mehr erfüllt</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>waren. Dennoch unterstreicht die Bewertung des COMP den medizinischen Mehrwert von Pirtobrutinib ggü. herkömmlicher Therapien des MCL, die auch Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapien im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren sind.</p> <p><u>Erfahrungen in der Anwendung von Pirtobrutinib aus der Versorgungsforschung</u></p> <p>Die positiven Effekte von Pirtobrutinib wurden bereits in der Versorgungsrealität bestätigt und übertrafen zum Teil die Erwartungen aus der klinischen BRUIN Studie:</p> <p>In einer im Jahr 2024 veröffentlichten, retrospektiven Studie an 10 mehrfach vorbehandelten Patienten mit r/r MCL, die in ein Compassionate Use Programm für Pirtobrutinib vor der europäischen Zulassung in Deutschland, Österreich und der Schweiz eingeschlossen wurden, zeigte sich eine beste Gesamtansprechrate von 67%. Das mediane Gesamtüberleben, Dauer des Ansprechens und das progressionsfreie Überleben wurde unter der bisherigen Follow-up Zeit noch nicht erreicht [13].</p> <p>Zusammenfassende Bewertung</p> <p>Die Einführung von Pirtobrutinib legt den Grundstein für einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des r/r MCL, da der für die MCL-Pathogenese hochrelevante B-Zell-Rezeptor-Signalweg pharmakologisch weiterhin zugänglich bleibt und die Wirkstoffklasse nicht gewechselt werden muss. Die gute Verträglichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib, zusammen mit der einfachen Anwendung (einmal tägliche,</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>orale Einnahme), bieten Patienten mit r/r MCL, die bereits eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben, eine spezifische und effektive Therapieoption, die den therapeutischen Bedarf in diesem Anwendungsgebiet abdeckt.</p> <p>In der Gesamtschau der klinischen Daten von Pirtobrutinib und in Übereinstimmung mit der Bewertung der europäischen Zulassungsbehörde ergibt sich ein signifikanter medizinischer Mehrwert von Pirtobrutinib ggü. bereits zugelassener Therapien. Im Rahmen der Nutzenbewertung beansprucht Lilly daher einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.8	<p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß IQWiG-Bericht sind „[...] die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten [...]. Die Betrachtung von Daten aus der 1-armigen Studie BRUIN zur Behandlung mit Pirtobrutinib ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Die vom pU vorgelegte MAIC-Analyse zum Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien BRUIN und SCHOLAR-2 ist für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht geeignet. Der pU diskutiert diese Analyse ausschließlich in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers [...]“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Mit den Daten aus der BRUIN-Studie liegt die derzeit bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pirtobrutinib bei Patienten mit r/r MCL vor, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden.</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der BRUIN Studie handelt es sich um eine große globale, prospektive, einarmige Studie an Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie/kleinzelligem lymphozytischem Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom; davon waren 166 Patienten an dem seltenen MCL erkrankt und mehrfach vorbehandelt. Für eine Phase 1/2 Studie in einer Indikation, die wegen der geringen Inzidenz als „seltenes Leiden“ gilt, ist dies eine bedeutsame Anzahl. Die Krankheitsbewertung und -behandlung während der gesamten Studie entsprach den gängigen Leitlinien.</p> <p>Das einarmige, offene Studiendesign schränkt die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs mit anderen verfügbaren Therapien für die Nutzenbewertung ein. Darüber hinaus gab es zum Zeitpunkt der Studienplanung und -initiierung keine bewährte und befriedigend wirksame Standardtherapie in der Post-BTKi-Situation, deren Anwendung im Rahmen einer klinischen Studie im Kontrollarm geeignet gewesen wäre. Die neuere CAR-T-Therapie wurden erst vor fünf Jahren zugelassen. Die Wirksamkeit der CAR-T-Therapie wurde zum Zeitpunkt der BRUIN Studienplanung und -initiierung als auch bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht in randomisierten Phase-3-Studien bestätigt. Wie oben ausgeführt, ist diese Therapie außerdem</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib geeignet.</p> <p>Das offene Studiendesign der BRUIN Studie ist daher grundsätzlich für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit angemessen, auch wenn es keinen direkten Vergleich ggü. der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien erlaubt.</p> <p>Um den medizinischen Mehrwert von Pirtobrutinib in den Kontext des Versorgungsstandards zu setzen, wurde neben deskriptiven Vergleichen mit Ergebnissen aus der Literatur zusätzlich ein MAIC mit patientenindividuellen Daten aus der Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) und aggregierten Daten aus der Studie SCHOLAR-2 im Abschnitt 4.4.2 des Dossiers zusammengefasst [14]. Der adjustierte indirekte Vergleich zeigte einen signifikanten Vorteil von Pirtobrutinib für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zu herkömmlichen Therapien wie Chemotherapien oder einer Lenalidomid-haltigen Therapie (Hazard Ratio = 0,5; p = 0,001).</p> <p>Hiermit im Einklang bestätigt auch der Orphan Maintenance Assessment Report (siehe auch Allgemeine Bemerkungen und [12]) den medizinischen Mehrwert von Pirtobrutinib im Vergleich zu herkömmlichen, zugelassenen Therapien beim MCL.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.
II.9 - II.10	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die im Dossier dargestellte GKV-Zielpopulation insgesamt unterschätzt wurde und führt hierbei sowohl methodische Limitationen der von Lilly beauftragten Routinedatenanalyse sowie abweichende Referenzwerte aus dem bisher einzigen früheren Verfahren zu Tecartus® aus dem Jahr 2021 an [15]. Dieses betraf ein vergleichbares Anwendungsgebiet, also r/r MCL ab der dritten Therapielinie, d.h. nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien einschließlich eines BTKi.</p> <p><u>Übertragbarkeit der Referenzwerte aus dem Verfahren zu Tecartus®</u></p> <p>Aus Sicht von Lilly Deutschland ist bei der Bewertung der Patientenzahlen zunächst zu berücksichtigen, dass Pirtobrutinib als auch Tecartus® in der EU für dieselbe Therapielinie bei Patienten mit r/r MCL zugelassen sind, wie auch im EMA Orphan Maintenance</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Assessment Report festgehalten [12]. Eine klare Abgrenzung der Pirtobrutinib-Zielpopulation in Richtung einer früheren Therapielinie, mit entsprechend höheren Patientenzahlen im vorliegenden Post-BTKi Anwendungsgebiet, lässt sich auf Basis der aktuell verfügbaren Versorgungsdaten nicht ableiten.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurde mit der bestverfügbaren Evidenz gearbeitet, um die Größe der Zielpopulation so versorgungsnah wie möglich zu schätzen.</p> <p><u>Nachauswertung - Retrospektive Routinedatenanalyse</u></p> <p>Um den Einfluss des M2Q-Kriteriums auf die Größe der Zielpopulation von Pirtobrutinib zu überprüfen, wurde eine Nachauswertung der Routinedaten vorgenommen. Dabei wurde das M2Q-Kriterium so angewendet, dass Patienten mit mindestens einer stationären Hauptdiagnose oder zwei gesicherten Diagnosen im ambulanten Sektor selektiert wurden. Die Analyse zeigt, dass eine Erweiterung des M2Q-Einschlusskriteriums in der Routinedatenanalyse zwar zu einer höheren Prävalenz von Patienten mit MCL im Jahr 2022 führt (siehe Modul 3 [16], Schritt 1: Erhöhung von ursprünglich n=460 auf n=506 [Nachauswertung; [17]]), jedoch weder den Anteil der Patienten mit BTKi-Therapie (siehe Modul 3, Schritt 2 [16]: 9,29% vs. 8,83% [Nachauswertung] [17]) noch den</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anteil der Patienten mit Post-BTKi Antikrebstherapie (siehe Modul 3 [16], Schritt 3: 34,31% vs. 32,71% [Nachauswertung; [17]) wesentlich verändert. Auf Basis dieser Anpassung ergibt sich eine Spanne der GKV-Zielpopulation von 28– 93 Patienten mit MCL im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib. Auch im vorletzten Studienjahr 2021, für das bei allen eingeschlossenen Patienten mit MCL und BTKi-Behandlung ein Follow-up von mindestens einem Jahr zur Identifikation von weiteren Antikrebstherapien vorliegt, zeigt sich unter Anwendung des modifizierten M2Q-Kriteriums keine nennenswert größere GKV-Zielpopulation (Spanne: 33-108).</p> <p>Weiterhin weist das IQWiG berechtigterweise darauf hin, dass die ATC-Code Liste der Post-BTKi-Antikrebstherapien im Studien-Report nicht aufgeführt werden. Die angefragten ATC-Codes wurden von Lilly Deutschland im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht [18].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die aktualisierten Ergebnisse der Routinedatenanalyse zeigen, dass die Modifikation des M2Q-Kriteriums gemäß Anmerkungen des IQWiG keinen nennenswerten Einfluss auf die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation hat. Die im Dossier ausgewiesene Spanne der Patientenzahlen für die Zielpopulation dieser seltenen Erkrankung liegt mit der Obergrenze im unteren dreistelligen</p>	<p>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.</p> <p>Die im Beschluss zur Nutzenbewertung von Autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen festgestellte Anzahl der Patientinnen und Patienten wird trotz des hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bereich und entspricht damit der epidemiologisch erwartbaren Größenordnung.	Therapielinie abweichenden Anwendungsgebietes sowie den bestehenden Unsicherheiten als die bessere Schätzung angesehen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen *Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2025.
2. Lilly Deutschland GmbH *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pirtobrutinib (Jaypirca®)* 2025.
3. Jain, P. and M. Wang, *Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management*. Am J Hematol, 2019. **94**(6): p. 710-725.
4. Burkart, M. and R. Karmali, *Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors*. J Pers Med, 2022. **12**(3): p. 376.
5. Cheah, C.Y., et al., *Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes*. Ann Oncol, 2015. **26**(6): p. 1175-1179.
6. Epperla, N., et al., *Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study*. Hematol Oncol, 2017. **35**(4): p. 528-535.
7. Eyre, T.A., et al., *Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy*. Haematologica, 2019. **104**(2): p. e68-e71.
8. Martin, P., et al., *Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma*. Blood, 2016. **127**(12): p. 1559-63.
9. European Medicines Agency (EMA) *Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion*. Tecartus - Product Information, 2023.
10. De, S.K., *Pirtobrutinib: First Non-covalent Tyrosine Kinase Inhibitor for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Adults*. Curr Med Chem, 2024. **31**(30): p. 4757-4762.
11. Wang, M.L., et al., *Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma*. J Clin Oncol, 2023. **41**(24): p. 3988-3997.
12. European Medicines Agency *Orphan Maintenance Assessment Report - Jaypirca (pirtobrutinib) Treatment of mantle cell lymphoma EU/3/21/2450*. 2023.
13. Aydilek, E., et al., *Outcomes of pirtobrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma in compassionate use program in Europe*. Cancer Med, 2024. **13**(10): p. e7289.
14. Hess, G., et al., *Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study*. Br J Haematol, 2023. **202**(4): p. 749-759.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)*. 2021.
16. Lilly Deutschland GmbH *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pirtobrutinib (Jaypirca®) Modul 3 A* 2025.
17. Lilly Deutschland GmbH, *MCL Claims Data Study Final Report - Nachauswertung*. 2025.

18. Lilly Deutschland GmbH, *Claims Data Study to understand the Epidemiology of MCL in Germany - Appendix PZN*. 2024.

5.2 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	21.05.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib / Jaypirca® IQWiG-Bericht – Nr. 2001 Projekt: A25-27 Version: 1.0 Stand: 12.05.2025 Veröffentlichung: 15.05.2025
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach § 35a SGB V (2025-02-15-D-1164) für das Anwendungsgebiet Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden, nehmen.</p> <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Therapeutischer Bedarf	
<p>Therapeutischer Bedarf</p> <p>Für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem (rr) Mantelzell-Lymphom (MCL) stehen diverse Behandlungsoptionen zur Verfügung. Dazu zählen konventionelle Chemoimmuntherapien, Stammzelltransplantationen (SZT), zielgerichtete Therapien wie Bruton's Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren (irreversibel und reversibel), mammalian target of rapamycin (mTOR)-Kinase-Inhibitoren und B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)-Inhibitoren, sowie zelluläre Therapien wie die chimäre Antigenrezeptor (CAR-T)-Zelltherapie, Immunmodulatoren und bispezifische Antikörper. Die Wahl der Therapie für rrMCL hängt neben dem Allgemeinzustand, Alter und Komorbiditäten des Patienten insbesondere von der vorherigen Exposition gegenüber BTK-Inhibitoren ab, insbesondere Ibrutinib (1, 2).</p> <p>Trotz der zahlreichen neuen Therapiemöglichkeiten erleiden Patienten mit rrMCL weiterhin häufig einen Rückfall. Die komplexe Pathogenese und die Behandlung von Patienten, bei denen die Krankheit nach einer</p>	

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie mit BTK/Bcl-2-Inhibitoren und CAR-T-Zelltherapie fortschreitet stellen weiterhin eine große Herausforderung dar. Beispielsweise haben Patienten mit MCL, deren Erkrankung nach einer CAR-T-Zelltherapie fortschreitet, ein medianes Überleben von nur 4,1 Monaten (3). Aufgrund ihrer hochgradig refraktären Erkrankung haben diese Patienten ein nur sehr begrenztes Behandlungsspektrum (4).</p> <p>Der Einschluss von Patienten mit rrMCL in klinische Studien wird generell empfohlen, wann immer dies möglich ist (1, 5). Dies verdeutlicht den weiterhin hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen. Insbesondere für Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer Erkrankung, die sich aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums, zahlreicher Komorbiditäten und hohen Alters oft in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, besteht ein großer therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Behandlungsmöglichkeiten, um langfristige Remissionen zu erzielen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2023.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
3. Jain P, Nastoupil L, Westin J, Lee HJ, Navsaria L, Steiner RE, et al. Outcomes and management of patients with mantle cell lymphoma after progression on brexucabtagene autoleucel therapy. *Br J Haematol.* 2021;192(2):e38-e42. Epub 20201105.
4. Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022-A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol.* 2022;97(5):638-56.
5. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2.2025 — February 10, 2025. 2025.

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	03.06.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib – Mantelzelllymphom, vorbehandelte Patienten Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer: 2025-02-15-D-1164
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.05.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Pirtobrutinib im neuen Anwendungsgebiet "Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden" (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet die Wirkstoffe (Markenname) Polatuzumab Vedotin (Polivy®), Mosunetuzumab (Lunsumio®) sowie Glofitamab (Columvi®) zur Behandlung von Lymphomen in Deutschland und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib.</p> <p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und den personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA hat für die Patientenpopulation „Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben,, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:</p> <p>Individualisierte Therapie, unter Auswahl von:</p> <p>Bendamustin + Rituximab</p> <p>Lenalidomid ± Rituximab</p> <p>R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)</p> <p>VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)</p> <p>R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)</p> <p>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)</p> <p>Ibrutinib</p> <p>Temsirolimus</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)</p> <p>Venetoclax</p> <p>Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</p> <p>Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.</p> <p>Die Therapieoptionen für Patienten mit rezidiert/refraktärem (r/r) MCL haben sich in den vergangenen Jahren verändert, ein klarer therapeutischer Standard besteht nicht. Roche begrüßt die Wahl einer individualisierten Therapie als zVT für dieses Patientenkollektiv.</p> <p>Die aktuellen Onkopedia Leitlinien nennen das Chemoimmuntherapieregime R-CHOP jedoch vornehmlich als Induktionstherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, in der Erstlinienbehandlung des MCL (2). Damit sieht Roche R-CHOP nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Patientenkollektiv r/r MCL an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	R-CHOP ist nicht eine der Therapieoptionen einer individualisierten Therapie als zVT für das oben genannte Patientenkollektiv.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 2025.
2. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Mantelzell-Lymphom.

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib (Jaypirca)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Pirtobrutinib (Jaypirca) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pirtobrutinib ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine 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 2 Vortherapien), Venetoclax, Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation sowie Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von mindestens beträchtlichem Ausmaß.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib (Jaypirca®) Mantelzell-Lymphom (MCL) (Vorgangsnummer 2025-02-15-D-1164)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.05.2025 veröffentlichte der G-BA eine Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Pirtobrutinib [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Indikationserweiterung Pirtobrutinib (Jaypirca®) betrachtet: Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-lymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden [2].</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Pirtobrutinib Stellung zu beziehen.</p> <p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Tumoransprechens</p> <p>BMS möchte darauf hinweisen, dass Endpunkte zum Ansprechen in der Indikation MCL als patientenrelevant zu betrachten sind.</p> <p>Das MCL ist eine seltene Erkrankung mit einem zumeist aggressiven klinischen Verlauf, bei der das mediane Überleben im Krankheitsrückfall oft nur 1-2 Jahre beträgt [3-5]. Die Prognose für betroffene Patient:innen verschlechtert sich mit jeder zusätzlichen Therapielinie. Im Verlauf der Erkrankung beim MCL nehmen sowohl die Ansprechrate als auch die Dauer des Ansprechens mit jeder weiteren Therapielinie ab [6]. Dies geht mit einer sinkenden Lebensqualität einher, was sowohl körperliche als auch psychische Belastungen für die Patient:innen mit sich bringt [7].</p> <p>Das Ausbleiben eines Ansprechens bedeutet für Patient:innen mit MCL, die mindestens einmal rezidiviert bzw. refraktär sind, ein (weiteres) Scheitern eines Therapieversuchs. Ein komplettes Ansprechen (Complete Response; CR) bedeutet hingegen die Abwesenheit einer</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachweisbaren Erkrankung und wird als wichtiger Prädiktor für den längerfristigen Nutzen der Therapie betrachtet.</p> <p>Insbesondere in späteren Therapielinien stellt das Ansprechen auf eine Therapie einen großen Behandlungserfolg dar. In Folge eines Therapieansprechens werden die krankheitsbedingten Symptome reduziert sowie die Lebensqualität der Patient:innen verbessert [8]. Daher hat das Ansprechen einen hohen Stellenwert für die Patient:innen. Aus diesen Gründen ist das Gesamtansprechen (Overall Response Rate; ORR) als patientenrelevant zu betrachten und sollte zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Dabei erachtet BMS nicht nur die Rate an Patient:innen mit einem Gesamtansprechen als relevant, sondern auch die Dauer des Ansprechens (DOR) sowie die Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens. Diese liefern ein umfassendes Bild für die Wirksamkeit der Behandlung beim MCL und sollten generell im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach § 35a SGB V.</p>
<p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</p> <p>BMS weist darauf hin, dass das PFS in der Indikation MCL als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet wird.</p> <p>In klinischen Studien im gesamten Onkologiebereich wird das PFS – neben dem Ansprechen, der Heilungsrate und der Überlebensrate – von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen [9, 10]. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität und umfasst die Ereignisse „Tod“ und „Progression“. Das</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) zur Evaluierung von Krebsmedikamenten führt zudem aus, dass das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Toxizitäts- und Toleranzprobleme ausgleicht [9]. Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf misst, handelt es sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.</p> <p>Die Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung ist für viele Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, das direkte Auswirkungen auf den Alltag und die weitere Behandlung hat. Eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004 bestätigte, dass die größte Angst vieler Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen das Fortschreiten der Krankheit ist [11]. Eine weitere Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 belegt den von Patient:innen empfundenen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS und zeigt einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität sowie einem verbesserten Gesundheitszustand [12].</p> <p>Ein wichtiges Therapieziel beim MCL besteht darin, das Fortschreiten der Erkrankung so lange wie möglich hinauszuzögern und damit Folgetherapien zu vermeiden, um den Patient:innen eine möglichst lange therapiefreie Zeit zu ermöglichen. Dieses Ziel wird von der Scientific Advisory Group (SAG) des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Product for Human Use; CHMP) ausdrücklich unterstützt [13]. Der Endpunkt PFS erfasst den Zeitpunkt der Krankheitsprogression und erlaubt daher frühere Aussagen über die Wirksamkeit einer Therapie im Vergleich zum Gesamtüberleben [14]. Da</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das PFS prognostisch für den weiteren Krankheitsverlauf der Patient:innen ist, wird das PFS im vorliegen Anwendungsgebiet als sehr relevant eingestuft.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verlängerung des PFS einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das Überleben hat und – aufgrund der direkten Betroffenheit der Patient:innen – als patientenrelevant betrachtet werden kann.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 21.05.2025]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.60584/A25-27>.
2. Eli Lilly. Jaypirca [online]. 03.2025 [Zugriff: 21.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>.
3. Kliner P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
4. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
5. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, Di Rocco A, Zoellner AK, Zilioli VR, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol*. 2019;185(5):940-4.
6. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J*. 2019;9(6):50.
7. Kaufman HL, Andtbacka RHI, Collichio FA, Wolf M, Zhao Z, Shilkrut M, et al. Durable response rate as an endpoint in cancer immunotherapy: insights from oncolytic virus clinical trials. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):72.
8. National Cancer Institute (NCI) (2023): Feelings and Cancer. [Zugriff: 07.02.2024]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>.
9. European Medicines Agency (EMA) (2023): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 18. November 2023. [Zugriff: 21.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
10. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [Zugriff: 21.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
11. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. (2004). Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*; 91(3):504-11.
12. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014). Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review*; 4(1):2.
13. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.
14. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-586.

5.6 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib (Jaypirca) – Vorgangsnummer 2025-02-15-D-1164
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH (Friesenweg 26, 22763 Hamburg)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.05.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Pirtobrutinib (Jaypirca®).</p> <p>Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden (1).</p> <p>AstraZeneca ist ein führendes forschendes pharmazeutisches Unternehmen mit Studienprogrammen in einer Reihe von onkologisch-hämatologischen Indikationen, einschließlich dem MCL. Aufgrund dessen ist AstraZeneca von dem o.g. Verfahren zur Nutzenbewertung betroffen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet basierend auf den Ergebnissen der einarmigen Phase I/II Studie BRUIN sowie weiterer Analysen, welche einen Vergleich mit den vom G-BA benannten zVT-Optionen erlauben, einen Zusatznutzen für Pirtobrutinib im benannten Anwendungsgebiet ab. Diese stellen laut IQWiG keinen geeigneten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens dar (2). Kritisiert wird neben der mangelnden Aufbereitung der Daten auch das grundsätzliche Vorgehen der Confounderadjustierung im Rahmen der weiteren Analysen.</p> <p><u>Anmerkung AstraZeneca:</u></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das MCL ist eine seltene, häufig aggressiv verlaufende Erkrankung mit insgesamt ungünstiger Prognose. Zudem gibt es in der vorliegenden Therapiesituation keinen einheitlichen Behandlungsstandard und die Therapieoptionen sind stark limitiert. Bei der internationalen, multizentrischen, offenen Phase1/2-Studie BRUIN handelt es sich um die Zulassungsstudie, in der eine Reihe von patientenrelevanten Endpunkten für die Zielpopulation von Pirtobrutinib erhoben wurden. Die entsprechende Evidenz wurde vom Hersteller im Rahmen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung umfassend aufbereitet. Angesichts der besonderen Therapiesituation sollte die bestverfügbare Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>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.</p> <p>MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Keine Stellungnahme.</i>	

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca [Internet]. 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de
2. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten); Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung [Internet]. 2025 [zitiert 5. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1126/#stellungennahmen>

5.7 Stellungnahme der DGHO und GLA

Datum	5. Juni 2025
Stellungnahme zu	Pirtobrutinib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>GLA German Lymphoma Alliance</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Pirtobrutinib (Jaypirca®) ist das erste Verfahren zu diesem BrutonTyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) und ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Mantelzell-Lymphom. Pirtobrutinib ist zugelassen als Monotherapie bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (r/r MZL), die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>						Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die ZVT in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht der Versorgung. Die Therapie in diesem heterogenen Patientenkollektiv erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist BRUIN, eine Phase I/II-Studie zum Einsatz von Pirtobrutinib bei lymphatischen Neoplasien. Kohorte 1 und Kohorte 7 umfasste Pat. mit r/r MZL nach Vortherapie mit einem BTKi. Pirtobrutinib wird oral appliziert. • Pirtobrutinib führte zu einer Ansprechrage von 57,8%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 5,3 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 23,8 Monaten. Eine differenzierte Darstellung der Folgetherapien fehlt im Dossier. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Pirtobrutinib vergleichsweise niedrig, relevant sind Blutungsneigung und Herzrhythmusstörungen. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 3% niedrig. • Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome fehlen im Dossier. <p>Pirtobrutinib ist eine weitere, wirksame und gut verträgliche Option bei Pat. mit r/r MZL nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkter Vergleiche nicht möglich.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach § 35a SGB V.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt klinisch einen heterogenen, bei einem Teil der Pat. aggressiven Verlauf [1]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.</p> <p>Die große Mehrzahl der Pat. wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) [2] bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden.	Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Erstlinientherapie hat sich im letzten Jahr geändert. Das beeinflusst auch die Therapie beim r/r MZL. Der aktuell empfohlene Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1]:</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Rezidiv, Progress oder Refraktärität</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="331 379 1198 1005" data-label="Diagram"> <pre> graph TD A[Fortgeschrittene Stadien] --> B[asymptotisch indolent] A --> C[symptomatisch und/oder progredient] B --> D[w & w] C --> E[Ibrutinib-Vortherapie] C --> F[keine Ibrutinib-Vortherapie] E --> G["Frührezidiv (POD24): CAR-T-Zellen² Pirtobrutinib Venetoclax¹"] F --> H["Frührezidiv (POD24): Ibrutinib"] G --> I["Spätrezidiv: Ibrutinib Immunchemotherapie CAR-T-Zellen² Pirtobrutinib Venetoclax¹"] H --> J["Spätrezidiv: Ibrutinib oder Immunchemotherapie"] I --> K["Ibrutinib-Versager: CAR-T-Zellen² Pirtobrutinib Venetoclax¹ Lenalidomid +/- Rituximab Immunchemotherapie"] J --> K </pre> </div> <p data-bbox="161 1155 1240 1182">Die den Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul data-bbox="161 1209 1379 1273" style="list-style-type: none"> - Im Allgemeinen sollte bei Patienten ohne vorausgegangene BTKi-Therapie eine Therapie mit einem Medikament dieser Substanzklasse eingeleitet werden. 	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>- Bei Frührezidiven (POD 24) ist ein Wechsel des Therapiekonzeptes indiziert [3]. Hoch wirksam und nachhaltig ist die CAR-T-Zell-Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel bei dafür geeigneten Pat., d.h. wenn bereits ein BTK-Inhibitor appliziert worden war [4].</p> <p>- Immunchemotherapie, in Abhängigkeit von Alter und Komorbidität, z. B. R-CHOP, R-Benda, hochdosiertes Cytarabin [1, 5] können bei späten Rezidiven zum Einsatz kommen, auch wenn diese wahrscheinlich den oben beschriebenen Strategien unterlegen sind.</p> <p>- Weitere Reservestrategien, aber ggf. nicht spezifisch für das rrMCL zugelassen, sind Venetoclax [6, 7], Lenalidomid ± Rituximab [8, 9], Bortezomib [10], Tamsirolimus [11] und Glofitamab [12].</p> <p>Pirtobrutinib ist ein oraler, hochselektiver ATP-kompetitiver, nicht-kovalenter, reversibler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase [13]. Daten zu Pirtobrutinib beim r/r MZL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Pirtobrutinib beim rezidierten / refraktären Mantelzell-Lymphom nach BTKi-Vortherapie</p> <table border="1" data-bbox="165 911 1393 1118"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>ORR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BRUIN [14]</td> <td>MZL⁵, nach Vortherapie mit BTK Inhibitor</td> <td>-</td> <td>Pirtobrutinib</td> <td>90</td> <td>57,8⁶</td> <td>5,32</td> <td>23,49</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ MZL – Mantelzell-Lymphom; ⁶ Ergebnis für neue Therapie, Ergebnis für Kontrolle;</p> <p>Pirtobrutinib wurde im Januar 2023 von der FDA und im November 2023 von der EMA für Pat. mit r/r MZL zugelassen.</p>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	BRUIN [14]	MZL ⁵ , nach Vortherapie mit BTK Inhibitor	-	Pirtobrutinib	90	57,8 ⁶	5,32	23,49	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴										
BRUIN [14]	MZL ⁵ , nach Vortherapie mit BTK Inhibitor	-	Pirtobrutinib	90	57,8 ⁶	5,32	23,49										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pirtobrutinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Dem wird die ZVT gerecht.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie BRUIN. Sie bestand aus 7 Kohorten. Dazu gehörten MZL-Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kohorte 1: nicht-blastoides MZL, dokumentierter Cyclin D1- Überexpression und/ oder t(11;14)-Translokation, und vorheriger BTKi-haltigen Behandlungsregime - Kohorte 7: blastoides MZL <p>Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 70 Jahren. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 3. Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt.</p> <p>Der letzte Datenschnitt erfolgte am 27. Januar 2024. Grundlage des Dossiers sind die Datenschnitte vom 31. Januar und 29. Juli. 2022.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [13, 14].	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p>In BRUIN lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 23,5 Monaten. Eine detaillierte Aufstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ansprechrate / progressionsfreies Überleben</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von BRUIN. Die Gesamtansprechrate unter Pirtobrubinib lag 57,8%. 20% der Pat. erreichten eine komplette Remission.</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5,32 Monaten.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in BRUIN nicht erhoben.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Eine zusammenstellende Übersicht der unerwünschten Ereignisse aus der Safety Population ist in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [14]</i></p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

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

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

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

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

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

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

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

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

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade in der Safety Populationen waren Fatigue (29,9%), Diarrhoe (21,3%) und Dyspnoe (16,5%). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3/4 war niedrig. Relevant sind vor allem vor Blutungen (3,7% und Vorhofflimmern/-flattern (1,2%). 3% der Pat. brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.</p> <p>Publizierte Daten mit längerem Follow-up zeigen keine neuen Sicherheitssignale [15, 16].</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 4 Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist kurz. Er fokussiert im Wesentlichen auf den fehlenden Vergleich mit anderen Therapieoptionen.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Pirtobrutinib wird regelhaft nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Diskussion</p> <p>Pat. mit r/r MCL bilden eine sehr heterogene Population, vor allem aufgrund der Biologie der Erkrankung und aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien, aber auch aufgrund der Komorbiditäten. Der Altersmedian liegt >70 Jahre.</p> <p>In diesem Patientenkollektiv zeigt Pirtobrutinib in BRUIN eine bemerkenswerte Wirksamkeit mit einer Ansprechrate >50%, einer medianen Gesamtüberlebenszeit von etwa 2 Jahren, einer guten Verträglichkeit mit einer niedrigen Rate an schweren unerwünschten Ereignissen und einer niedrigen Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Erstmals wird dabei bei Patienten mit einem Therapieversagen auf einen BTK-Inhibitor die Wirksamkeit einer Re-Exposition gegenüber einem Medikament dieser Klasse nachgewiesen.</p> <p>Allerdings hat die Zulassungsstudie einige relevante Einschränkungen: Es war eine einarmige Studie. Valide Vergleiche mit anderen Therapieoptionen sind formal, aber auch inhaltlich aufgrund des sehr heterogenen Patientenkollektiv nicht möglich. Auch die Subgruppen-Analysen in BRUIN zeigen deutliche Unterschiede.</p> <p>Die mit BTK-Inhibitoren assoziierte, erhöhte Rate an Herzrhythmusstörungen und die vermehrte Blutungsneigung wurde auch unter Pirtobrutinib beobachtet, die Rate lagen allerdings niedriger als unter Ibrutinib.</p> <p>Kardiotoxizität wurde in BRUIN nicht beobachtet.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pirtobrutinib ist eine weitere, wirksame und gut verträgliche Option bei Pat. mit r/r MZL nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkter Vergleiche nicht möglich.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Pirtobrutinib nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Juni 2023.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111:558-565, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-06-095331](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095331)
3. Malinverni C, Bernardelli A, Glimelius I et al.: Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study". *Blood* 144:1001-1009, 2024. DOI: [10.1182/blood.2023023525](https://doi.org/10.1182/blood.2023023525).
4. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342. [DOI:10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
5. Dreyling M, Hoster E, Bouabdallah K, et al.: R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network, ASH Meeting 2021. Abstract #383
6. Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP, et al.: Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 27:4690-4695, 2021. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4842](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4842)
7. Wang R, Jurczak W, Trneny M et al.: Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 26:200-213, 2025. DOI: [10.1016/S1470-2045\(24\)00682-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00682-X)
8. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 17:319-331, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)00559-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00559-8)
9. Ruan J, Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 373: 1835–1844, 2015. [DOI:10.1056/NEJMoa1505237](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505237)
10. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al.: Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol* 20:520-525, 2009. [DOI:10.1093/annonc/mdn656](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn656)
11. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, et al.: Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Temsirolimus compared with investigator's choice therapy. *J Clin Oncol* 27:3822-3829. 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7977)

12. Phillips TJ, Carlo-Stella, C, Morschhauser F, et al.: Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 43:318-328, 2025. DOI: [10.1200/JCO.23.02470](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02470)
13. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al.: Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 397:892-901, 2021. DOI:[10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5)
14. Wang JF, Wang Y: Evaluating pirtobrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 17:651-659, 2024. DOI: [10.1080/17474086.2024.2389993](https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2389993)
15. Roeker LE, Coombs CC, Shah NN et al.: Safety of Extended Pirtobrutinib Exposure in Relapsed and/or Refractory B-Cell Malignancies. *Acta Haematol* 148:180-197, 2025. DOI: [10.1159/000539587](https://doi.org/10.1159/000539587)
16. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL et al.: *J Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):3988-3997. doi: 10.1200/JCO.23.00562. Epub 2023 May 16.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pirtobrutinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Juni 2025
von 15:30 Uhr bis 15:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Henkel

Frau Dr. Thomay

Herr Dr. Zingel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Dreyling

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Scholz

Angemeldeter Teilnehmender der **German Lymphoma Alliance (GLA)**:

Herr Prof. Dr. Heß

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Frau Dr. Reinart

Herr Dr. Pägelow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Mårtensson

Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Hofmann-Xu

Frau Pohl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau von Salisch

Herr Dr. Heisser

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns heute Nachmittag mit onkologischen Wirkstoffen, jetzt mit Pirtobrutinib zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit Mantelzelllymphom.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Mai dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der German Lymphoma Alliance in einer gemeinsamen Stellungnahme, von BeiGene Germany, Roche Pharma, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Henkel, Frau Dr. Thomay und Herr Dr. Zingel, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Dreyling – er fehlt –, Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Scholz – er fehlt auch –, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Heß, für BeiGene Germany Frau Dr. Reinart und Herr Dr. Pägelow, für Roche Pharma Frau Dr. Mårtensson und Frau Dr. Riplinger, für Bristol-Myers Squibb Frau Hofmann-Xu und Frau Pohl, für AstraZeneca Frau von Salisch und Herr Dr. Heisser sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach treten wir in die Frage- und Antwort-Runde ein. Frau Professor Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich sitze hier tatsächlich nicht alleine, sondern mit meinen Kollegen, die heute für Ihre Fragen zu Pirtobrutinib da sind. Damit Sie Gesicht, Funktion und Namen zusammenbringen, stellen sich die Kollegen vor. Dafür übergebe ich an meine Kollegin, Frau Henkel.

Frau Dr. Henkel (Lilly): Vielen Dank. Guten Tag! Mein Name ist Vanessa Henkel, und ich bin strategische Market Access Managerin bei Lilly. Ich bin im Zuge dessen die Produktverantwortliche und für unseren Wirkstoff Pirtobrutinib zuständig. Damit reiche ich weiter an meine Kollegin, Frau Thomay.

Frau Dr. Thomay (Lilly): Vielen Dank und guten Tag auch von meiner Seite. Mein Name ist Kathrin Thomay. Ich bin Vertreterin der Medizin und als Medical Advisor zuständig für die Substanz Pirtobrutinib. Ich übergebe an meinen Kollegen Herrn Zingel.

Herr Dr. Zingel (Lilly): Vielen Dank. Guten Tag auch von mir. Mein Name ist Sebastian Zingel. Ich bin verantwortlich für die Gesundheitsökonomie und Epidemiologie bei Pirtobrutinib und gebe zurück an meine Kollegin, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Danke Dir. Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access. – Pirtobrutinib, wie Sie gerade gehört haben, ist für die Behandlung von Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Mantelzelllymphom in der Monotherapie zugelassen, und zwar bei Patienten, die zuvor schon mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Pirtobrutinib ist einfach in der Anwendung und wird einmal täglich oral verabreicht. Bei Mantelzelllymphomen kommt es zur malignen Veränderung der Mantelzone des lymphatischen Gewebes in B-Lymphozyten. Daher zeigen die Patienten ein B-Zell-typisches

Symptom. Dazu gehören Müdigkeit, Leistungsminderung, Anämie, Infektneigung, Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust. Das Mantelzelllymphom tritt äußerst selten auf und fällt an sich unter die seltenen Erkrankungen. Es gilt insbesondere nach einem Progress als schwer behandelbar und hat eine schlechte Prognose. Die Patienten sind häufiger Männer, und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren.

Die Behandlungsalternativen in der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation nach einem BTK-Inhibitor sind limitiert. Die Patienten haben zumeist zahlreiche Therapien hinter sich. Sie sind häufig in einem schlechten Allgemeinzustand und haben einen langen Krankheitsweg mit viel Hoffnung, aber leider auch Enttäuschung. Grundsätzlich ist die Behandlung dieser Patientenpopulation sehr patientenindividuell. Es gibt keinen einheitlichen Standard. Neben Pirtobrutinib stehen noch folgende Therapien zur Verfügung: Venetoclax, eine CAR-T-Zelltherapie oder gegebenenfalls ein nochmaliger Einsatz eines BTK-Inhibitors. Allerdings liegen die medianen Überlebenszeiten bei diesen Therapien mit Ausnahme der CAR-T-Zellen bei unter einem Jahr. Chemotherapien und Regime daraus, wie Rituximab, Lenalidomid und Stammzelltherapien, sind aufgrund der geringeren Wirksamkeit und der hohen Toxizität nicht mehr Standard.

Mit Pirtobrutinib haben wir eine neue, wichtige Option für die Patienten. Pirtobrutinib wurde auf der Basis der überzeugenden Phase-1/2-Daten von der EMA zugelassen. Es wurde wegen der guten Wirksamkeit bereits vor zwei Jahren mit Vorliegen der Daten in die Leitlinienempfehlung aufgenommen. Es handelt sich bei Pirtobrutinib um einen BTK-Inhibitor, der allerdings im Vergleich zu den bisher verfügbaren BTK-Inhibitoren reversibel und spezifischer am Zielmolekül wirkt. Daraus resultieren eine bessere Verträglichkeit und die Fähigkeit, das Zielmolekül zu inhibieren, selbst wenn schon Resistenzen vorliegen. Das ist ein wichtiger Vorteil, denn unter den irreversibel bindenden BTK-Inhibitoren entwickeln sich früher oder später Resistenzen, die für den Progress verantwortlich sind.

Dadurch ergibt sich ein Paradigmenwechsel. Das, was früher nicht möglich war, ist heute mit Pirtobrutinib möglich. Ich kann nach einer gut wirksamen BTK-Inhibition eine weitere BTK-Inhibition ansetzen, eben über Pirtobrutinib und den reversiblen Wirkmechanismus am Zielmolekül.

Für die Nutzenbewertung haben wir Ihnen die internationale multizentrische Phase-1/2-Studie BRUIN mit 90 Patienten vorgelegt. Die Ergebnisse sind für uns sehr überzeugend. Patienten unter Pirtobrutinib zeigen ein medianes Überleben von nahezu zwei Jahren, ein langes Therapieansprechen von 18 Monaten, eine hohe Ansprechrate von knapp 60 Prozent, eine sehr geringe Abbruchrate aufgrund der Behandlung und das bei einem im Alltag gut kontrollierbaren und gut handhabbaren Sicherheitsprofil.

Auch wenn wir keinen aktiven Komparator in der Studie hatten, so übertreffen die Ergebnisse andere Alternativen, wenn man auf die Literaturdaten schaut. Dies unterstreicht auch der adjustierte Vergleich, den wir mit dem Dossier vorgelegt haben. Gegenüber der CAR-T-Zelltherapie ist die einfache Anwendung einmal täglich und die bessere Verträglichkeit hervorzuheben.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so steht den Patienten mit Pirtobrutinib eine hochwirksame, gut verträgliche Therapiealternative zur Verfügung und das mit einem medianen Überleben von zwei Jahren. Aufgrund der sehr begrenzten Therapiealternativen, in der von der Zulassung umfassten Therapiesituation des Mantelzelllymphoms, der überzeugenden Überlebenszeitverlängerung und guten Verträglichkeit sehen wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hier als adäquat an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben von einem Paradigmenwechsel gesprochen, Frau Kretschmer, indem Sie sagten, hier bestünde jetzt die Möglichkeit, nach Behandlung mit einem BTK-Inhibitor nochmals mit dem hier zu bewertenden Wirkstoff einen

weiteren BTK-Inhibitor einzusetzen. Deshalb frage ich die Kliniker: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Pirtobrutinib in der Versorgung für BTK-Inhibitor-vorbehandelte Patientinnen und Patienten ein? Ist es, so wie es Frau Kretschmer sagt, oder gibt es andere Gesichtspunkte, die zu berücksichtigen sind? Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Wörmann und von Herrn Professor Dreyling. Zunächst Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich ziehe mich zurück. Ich habe nicht gesehen, dass Martin Dreyling da ist. Martin Dreyling war gerade Präsident des Europäischen Hämatologen-Kongresses. Ich wusste nicht, dass er schon wieder auf der Erde gelandet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er sieht relativ geerdet aus. Herr Professor Dreyling, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich bin froh, wieder im normalen Leben zu sein. – Die Nomenklatur ist etwas verwirrend, wenn man sagt, das ist ein Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor, just another one. Das ist nicht der Fall. Die Daten sind präsentiert worden. Das hat einen anderen Mechanismus. Wir sind in der Situation bei den Patienten, die BTKi vorbehandelt sind, dass die Prognose der Patienten sehr schlecht ist, dass wir nur sehr wenige zugelassene Optionen haben, eigentlich nur eine, das sind die CAR-T-Zellen. Die werden nicht flächendeckend bei jedem Patienten verabreicht. Dafür gibt es genügend Daten und Gründe.

Von daher sind wir froh, dass wir jetzt eine andere Option haben, die wir auch im klinischen Alltag breit einsetzen können. Das heißt, das ist eine orale Medikation, die extrem gut verträglich ist. Das ist gezeigt worden. Von daher ist es so, dass es für unsere Patienten ein Segen ist. Es ist sicherlich so, wenn ich in Forschung denke, aufgrund der guten Verträglichkeit planen wir Studien in Kombination. Aber diese Monotherapie, wie gesagt, nur um das zu positionieren, das Ansprechen liegt bei ungefähr 50 Prozent. Mit anderen Substanzen, zum Beispiel Rituximab / Lenalidomid, ist diese Kombination schon so nicht zugelassen, 30 Prozent mit der zugelassenen Substanz, Lenalidomid 10 Prozent. Es gibt Chemotherapie-daten, die allesamt zeigen, dass man bei diesen BTKi-Versagern nur eine Remissionsdauer von wenigen Monaten erreichen kann. Das ist ein dringender Bedarf, der bis jetzt mit unseren sonstigen Substanzen nicht vernünftig abgedeckt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Gibt es Ergänzungen? – Herr Professor Heß hat den Daumen gehoben. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Bestätigung noch dazu: Das Konzept ist sehr plausibel. Wir haben damals mit Ihnen Ibrutinib intensiv diskutiert. Ibrutinib ist jetzt in der Erstlinientherapie gelandet. Sie erinnern sich an die ersten Diskussionen mit Herrn Ludwig über Ibrutinib. Damals hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft darauf hingewiesen, dass Ibrutinib hochwirksam, aber für eine Reihe von Patienten, gerade die älteren, wegen der Herzrhythmusstörungsproblematik nicht geeignet ist. Insofern sind wir von BTK-Inhibitoren begeistert, aber auch ein wenig geschädigt, weil wir gesehen haben, es ist nicht für jeden geeignet. Die Blutungsproblematik, wenn Sie die Patienten in der Wartezone sehen, erkennen Sie die schon, weil die relativ schnell Hautblutungen haben. Dann ist diese nächste Entwicklungsstufe für uns ein großer Schritt nach vorne. Dass es so effektiv ist, ist noch besser. Aber allein die gute Verträglichkeit ist für uns ein großer Schritt in dieser Klientel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich schaue in die Runde der Bänke und Patientenvertretung. Wer hat Fragen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Aufgreifend das Letzte, was Sie mit den Herzrhythmusstörungen und Blutungen gesagt haben. Das ist ein Klasseneffekt der BTKi. Sehen Sie nicht auch Patienten, bei denen man es aus diesen Gründen nicht einsetzen könnte? Oder ist das so deutlich besser, dass man hier keine Einschränkungen hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreyling hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Da ist diese Sprachverwirrung mit dem Namen BTK-Inhibitoren. Es gibt die kovalenten oder klassischen. Bei denen ist das ein Klasseneffekt. Diese Substanz wirkt anders. Sie wirkt über eine dreidimensionale Umordnung des Moleküls. Von daher hat sie diese Nebenwirkungen nicht. Für mich am einprägsamsten ist, dass bei diesen Patienten mit einer Dauertherapie nur 3 Prozent der Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen gestoppt haben. Das ist, ehrlich gesagt, gigantisch. Ich kann aus eigener Erfahrung sagen, Sie können nicht sagen, ob die Patienten Placebo oder die Substanz bekommen. Das ist sehr gut verträglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heß hat sich auch gemeldet. Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Keine wesentlichen Unterschiede. Ich glaube, es ist vor allen Dingen die Frequenz, die unterschiedlich ist. Ibrutinib hat eine hochkumulative Inzidenz über die Zeit. Das ist jetzt eine Alternative zum Umstellen. Ich glaube, das ist insgesamt der wesentliche Unterschied, den es gibt. Der Klasseninfekt ist nicht ganz wegzudiskutieren, aber über die Generationen hat sich das schon besser dargestellt. Von daher ist es, glaube ich, ein Fortschritt. Das kann man für die Patienten so konstatieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Wilden vom GKV-Spitzenverband.

Frau Wilden (GKV): Bei unserer Frage geht es um die Patientenzahlen. Es wurden Daten nachgereicht, allerdings keine Patientendaten, die mit höherer Prävalenz waren. Die Patientenzahlen hatten eine höhere Prävalenz. Allerdings zeigte sich da hingegen keine Änderung des Anteils der BTKi-vortherapierten Patientinnen und Patienten. Wir wollten vom pU wissen, ob Sie das erklären können oder ob das irgendwie plausibilisierbar ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Zingel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Zingel (Lilly): Zunächst für die Einordnung der Patientenzahlen: Ich denke, das sollten wir zuerst vornehmen. Es ist aus unserer Sicht wichtig, dass, wie im EMA-Orphan-Bericht angemerkt, die Behandlung von Pirtobrutinib genauso wie Tecartus in der gleichen Therapielinie erfolgt. Das heißt, aus unserer Sicht ist die Ableitung von einer deutlich höheren Patientenzahl nicht einfach vornehmbar.

Zudem haben wir, wie Sie gesagt haben, in der Stellungnahme Daten nachgereicht, um ein angemerkt Kriterium zu überprüfen und, wie Sie auch angemerkt haben, bereits zwei erhöhte Patientenzahlen für die MCL-Prävalenz gesehen, aber für die Behandlungsanteile, die wir für die Herleitung der Patienten verwendet haben, nicht feststellen können, dass sich hier eine große Änderung ergibt.

Für mich besonders plausibel ist im Endeffekt der Fakt, dass wir, wenn wir das vorletzte Studienjahr betrachten – – Wir hatten im Dossier das Jahr 2022 ausgewiesen, da wurde vom IQWiG bemängelt, dass der Nachbeobachtungszeitpunkt zu kurz wäre, um weitere Antikrebstherapien zu beobachten. Selbst wenn wir mit der neuen Studie eine längere Nachbeobachtung analysieren, sehen wir, dass wir keine wesentlich höheren Patientenzahlen in der Krankenkassenstudie sehen. Lilly Deutschland hat versucht, die bestmögliche Evidenz zu generieren und dafür extra diese Krankenkassenstudie noch einmal beauftragt.

Ich glaube, an der Stelle ist wichtig, festzuhalten, dass wir uns bei den Patientenzahlen im niedrigen dreistelligen Bereich befinden. Das haben wir auch in der Obergrenze im Dossier so ausgewiesen. Ich denke, in diesen Größenordnungen bewegen wir uns auch hinsichtlich der Zielpopulation für die GKV. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Zingel. – Ich schaue in Richtung von Frau Wilden. Ist die Frage beantwortet?

Frau Wilden (GKV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Es scheint keine weiteren Fragen zu geben. Frau Kretschmer, Sie haben noch einmal das Wort für eine Zusammenfassung. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Danke, Herr Hecken. Ich glaube, es ist in der Kürze der Zeit das gesagt worden, was ich im Eingangsstatement postuliert habe. Ich fasse es trotzdem noch einmal in drei Sätzen zusammen, um die Zeit nicht weiter auszudehnen. Pirtobrutinib ist eine Therapiealternative, die durch den Wirkmechanismus, der anders ist als das, was wir bisher im Markt haben, einen Schritt nach vorne macht. Pirtobrutinib trifft auf eine Patientenpopulation, die stark vorbehandelt ist, die keinen guten Gesundheitszustand mehr hat und aus den belastenden Vortherapien kommt. Deshalb wurden hier dringend Alternativen herbeigesehnt. Wir haben mit der Forschung Glück gehabt und das für die Patienten entwickeln können. Wir bringen eine gute Verträglichkeit, eine gute handhabbare Verträglichkeit mit. Wir haben eine einfache Anwendung, die orale Anwendung. Darin unterscheidet es sich auch von den CAR-T-Zellen, die heute schon zur Sprache kamen. Damit ist der Werkzeugkoffer für die Onkologen besser gefüllt, als es vorher war, bevor es Pirtobrutinib gab. Deshalb sagen wir, auch wenn wir keine Vergleiche haben, dass wir hier aufgrund der besonderen Therapiesituation, der eingeschränkten Therapieoptionen, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen als adäquat ansehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten. Wir werden das zu diskutieren haben. Damit beende ich diese Anhörung, beende auch die Anhörungen für heute. Das ist jetzt etwas flotter gegangen. Morgen haben wir noch einmal drei Anhörungen, glaube ich. Einen schönen Resttag für alle und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 15:53 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-189-z Pirtobrutinib

Stand: September 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pirtobrutinib

[zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms nach min. 1 Vortherapie mit BTK-Inhibitor]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- allogene Stammzelltransplantation
- autologe Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse nach §35a:

- Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Beschluss vom 05.08.2021)
- 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

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pirtobrutinib N.N. N.N.	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Pirtobrutinib ist als Monotherapie angezeigt für die Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben.
Mantelzelllymphom	
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Brexucabtagen autoleucel) L01XL06 Tecartus	Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.
Ibrutinib L01XE27 IMBRUVICA	IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Temsirolimus L01XE09 Torisel	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Torisel ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/ oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL), (siehe Abschnitt 5.1).
Non-Hodgkin-Lymphom (der B-Zell-Reihe)	
Bendamustin L01AA09	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
Carmustin L01AD01	Carmustin ist als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: [...] – Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	[...], niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	– Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: <ul style="list-style-type: none"> • refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphome Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Pixantron L01DB11 Pixuvri	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.
Prednison H02AB07 generisch	<u>Hämatologie/Onkologie</u> [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Prednisolon H02AB06	Hämatologie/Onkologie [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: – maligne Non-Hodgkin-Lymphome [...]
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] – malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen [...]
Bleomycin L01DC01 Bleomedac	<ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Etoposid L01CB01 generisch	– Remissionsinduktion bei Nicht-Hodgkin- Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad,
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u> Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Mitoxantron L01DB07 generisch	– Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin Lymphoms
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome – im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.
Dexamethason H02AB02 Dexamethason TAD	Onkologie Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non- Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-189-z (Pirtobrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Systematische Reviews.....	5
3.2 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	18
Referenzen.....	21

Abkürzungsverzeichnis

AlloSCT	Allogeneic Stem Cell Transplantation
ASC	Autologous stem-cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BTK	Bruton's tyrosine kinase
CI	Confidence interval
CR	Complete Remission
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MA	Metaanalysis
MCL	Mantle Cell Lymphoma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
R/R	Relapsed/Refractory
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mantelzelllymphom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.05.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 657 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt fünf Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.1 Systematische Reviews

Li SJ et al., 2020 [2]

Effects of the proteasome inhibitor bortezomib in combination with chemotherapy for the treatment of mantle cell lymphoma: a meta-analysis

Fragestellung

Efficacy and the safety of bortezomib-based chemotherapy were characterized in mantle cell lymphoma (MCL) patients

Methodik

Population:

- MCL patients who were newly diagnosed, previously untreated, in first CR, or relapsed

Intervention:

- bortezomib-based chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- efficacy: overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS)
- safety: serious adverse events (SAEs) (grade III-IV peripheral neuropathy, neutropenia, and infection)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Clinical Key, Science Direct, Oxford Journals, and China National Knowledge Internet databases were searched up to 1 May 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale was used to evaluate the methodological quality of the included RCTs, ranging from 0 to 7 points [12]. A high-quality study would have a score of 4 or greater.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 eligible studies met the inclusion criteria of this meta-analysis; Furtado et al. [11], Robak et al. [13], and Wu et al. [14] were RCTs, and William et al. [15] was a prospective cohort trial.

Charakteristika der Population:

Table 1. Comparison among 4 trials for baseline characteristics, PFS, and OS.

First author (year)	Country	Patients and therapy regimens (T/C)	Information regarding patients	Median age (range) [T/C]	Male (%) [T/C]	Stage [T/C]				Elevated LDH [T/C]	Previous therapy [T/C]	Median follow-up time [T/C]	Progression-free survival (p-value) [T/C]	Overall survival (p-value) [T/C]	Study design	Quality score
						I	II	III	IV							
Furtado et al. [11]	UK	B-CHOP (n=23)/ CHOP (n=23)	Relapse or progression MCL	69 (48-73) /71 (50-83)	65/91	0/2	4/1	7/5	12/15	N/A	10/4	34/34 (months)	16.5/8.1 (median months OS) (p=0.12)	35.6/11.8 (34 months OS) (p=0.01)	Randomized, phase II trial	4 (Jadad)
Robak et al. [13]	28 countries	VR-CAP (n=243)/ R-CHOP (n=244)	Newly diagnosed MCL	65 (26-88) /66 (34-82)	73/75	N/A	12/16	49/42	182/186	88/96	N/A	40/40 (months)	24.7/14.4 (median months OS) (p<0.001)	NR/56.3 (median months OS) (p<0.173)	Randomized, phase III trial	5 (Jadad)
Wu et al. [14]	China	B-CHOP (n=19)/ CHOP (n=19)	Relapsed elderly MCL	67/69	73.6/63.2	N/A	2/3	3/5	14/11	N/A	19/19	38/38 (months)	N/A	56/29 (60-month OS) (p<0.05)	Randomized, phase III trial	4 (Jadad)
William et al. [15]	USA	V-BEAM (n=23)/ BEAM (n=26)	CR1 MCL followed by ASCT	58 (36-71) /57 (36-74)	74/88	2/1	1/1	3/3	17/21	5/9	23/26	2.79/1.97 (years)	57%/43% (5-year PFS) (p=0.37)	72%/50% (5-year OS) (p=0.74)	Cohort, phase II trial	7 (NOS)

The baseline characteristics, PFS, and OS of clinical trials as shown in the above table had no significant differences between treatment groups and control groups. T/C: Treatment group/control group; B-CHOP: Bortezomib, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CHOP: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; VR-CAP: Bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone; R-CHOP: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; V-BEAM: Bortezomib, carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; BEAM: Carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; ASCT: Autologous stem cell transplantation; LDH: Lactate dehydrogenase; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival; Jadad, Jadad composite scale; NOS: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale.

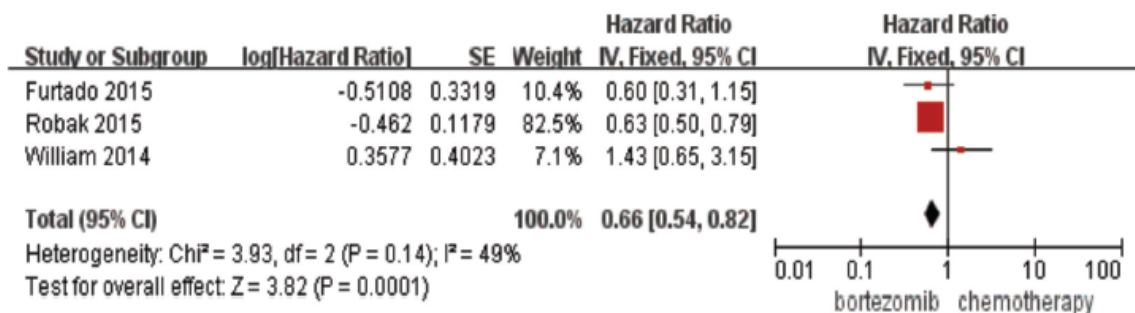
Qualität der Studien:

- RCT with relapsed or progression MCL (Furtado et al.) and with relapsed, elderly MCL (Wu et al.) had a Jadad Score of 4.

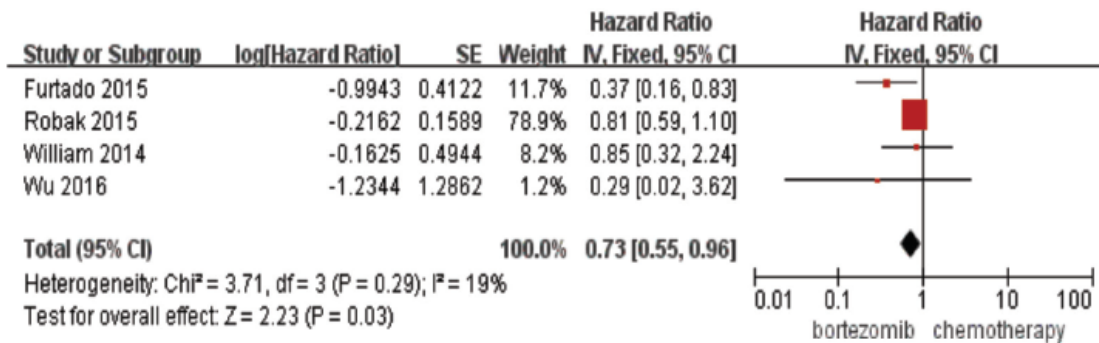
Studienergebnisse:

- A total of 620 patients were enrolled across four studies in our meta-analysis
- PFS [hazard ratio (HR)=0.66, 95% confidence interval (CI)=0.54-0.82; p=0.0001] and OS (HR=0.73, 95% CI=0.55-0.96; p=0.03) of patients with bortezomib-based chemotherapy were better than those of patients with chemotherapy alone, unlike ORR (risk ratio=1.46, 95% CI=0.85-2.49; p=0.17).

Progression-free survival



Overall survival



- SAE: The pooled OR for grade III/IV peripheral neuropathy, grade III/IV neutropenia, and grade III/IV infection was 2.44 (95%CI=1.02-5.83; p=0.04), 2.73 (95% CI=1.80-4.13; p<0.00001), and 1.83 (95% CI=1.15-2.92; p=0.01) respectively. SAEs were increased significantly in combination therapy compared with chemotherapy alone.

Fazit der Autoren

In summary, bortezomib-based regimens for MCL patients were more effective than chemotherapy alone in our analysis, but with more grade III/IV adverse events. Bortezomib-based therapy is more suitable for MCL patients who are either ineligible or not considered for intensive chemotherapy and ASCT.

Kommentare zum Review

MA einer gemischten MCL-Population; 2 von 4 in die MA eingeschlossene Studien schlossen Patienten mit rezidiviertem MCL ein. Keine gepoolten Ergebnisse für relevante Population.

Parrott M et al., 2018 [5]

A systematic review of treatments of relapsed/refractory mantle cell lymphoma.

Fragestellung

In the present systematic review, we, evaluated the available evidence for therapeutic options for patients with R/R MCL unsuitable for an intensive treatment approach.

Methodik

Population:

- adult patients with R/R MCL who had received ≥ 1 previous line of therapy and not eligible for intensive treatment or transplantation

Intervention:

- any single agent or combination of agents, including chemotherapy, immunotherapy, immunochemotherapy, targeted agents

Komparator:

- any single agent or agents, as stated

Endpunkte:

- OS,
- PFS,
- ORR
- safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, and the Cochrane Library from January 1994 (MCL was accepted as a separate entity in 1994) to May 29, 2016; ongoing trials up to December 24, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs met the inclusion criteria and were included in the present review
- follow-up duration varied, with the shortest median follow-up of 15.9 months and the longest median follow-up of 96 months

Table 1 Trial Design of Included Studies

Investigator	Design	Treatment		MCL Patients (n)		Inclusion Criteria
		ID	Control	ID	Control	
Dreyling et al, ¹⁵ 2016	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 2007	Ibrutinib	Tems	139	141	R/R MCL, >1 previous rituximab-containing therapy, ECOG PS 0-1
Forstpointner et al, ¹⁶ 2004	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 1999	R-FCM	FCM	24	26	R/R MCL (35%), FL (49%), lymphoplasmacytic (11%), other (5%); >1 previous chemotherapy, including HSCT; PS not stated
Forstpointner et al, ¹⁷ 2006	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 1999	Rituximab maintenance	No Tx	24	26	R/R MCL, FL; patients achieving CR or PR on induction R-FCM; PS not stated
Furtado et al, ¹⁸ 2014	Phase II, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 2007	V-CHOP	CHOP	23	23	R/R MCL, >1 previous therapy, ECOG PS <2
Hess et al, ¹⁹ 2009	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1:1, ITT, IWG 2007	Tems HD vs. LD	IC ^a	HD 54; LD 54	53	R/R MCL, 2-7 previous therapies, must have included an alkylating agent, an anthracycline, and rituximab; ECOG PS <2
Rummel et al, ²⁰ 2016	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, per protocol analyses; response criteria not stated	B-R	F-R	24	23	R/R MCL (21%), FL (51%), MZL (8%), WM (11%), unclassified (9%), >1 previous therapy, WHO PS 0-2
Tmeny et al, ²¹ 2016	Phase II, multicenter, open label, randomized 2:1, ITT, IWG 2007	Lenalidomide	IC ^a	170	84	R/R MCL, >1 previous combination chemotherapy with an alkylating agent plus >1 of anthracycline, cytarabine, or fludarabine with or without rituximab; ECOG PS 0-2

Abbreviations: B-R — bendamustine, rituximab; CHOP — cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; CR — complete response; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; FCM — fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; FL — follicular lymphoma; F-R — fludarabine, rituximab; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; IC — investigator's choice chemotherapy; ID — investigational drug; ITT — intention-to-treat (analyses); IWG 1999 — international working group response criteria 1999; IWG 2007 — IWG revised response criteria 2007; MCL — mantle cell lymphoma; MZL — marginal zone lymphoma; PR — partial response; PS — performance status; R-FCM — rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; R/R — relapsed or refractory disease; Tems — temsirolimus; Tx — treatment; V-CHOP — bortezomib plus CHOP; WHO — World Health Organization; WM — Waldenström's macroglobulinemia.

^aRates of 2-3 previous therapies versus 4-7 previous therapies.

Charakteristika der Population:

Table 3 Baseline Characteristics of Trial Population												
Investigator	Median Age (y)		Median Time from Original Diagnosis to Randomization (mo)		Blastoid vs. Classic Histologic Type (%)		Low vs. Med vs. High sMIPi (%)		Relapsed vs. Refractory (%)		Previous Lines of Therapy 1-2 vs. >2 (%)	
	ID	C	ID	C	ID	C	ID	C	ID	C	ID	C
Dreyling et al. ¹⁵ 2016; Ibr vs. Tems	67	68	38.9	46.23	12 vs. 88	12 vs. 88	32 vs. 47 vs. 22	30 vs. 48 vs. 21	74 vs. 26	67 vs. 33	68 vs. 32	66 vs. 34
Fostropinner et al. ¹⁶ 2004; R-FCM vs. FCM	65	63	24 for total population		NS	NS	NS	NS	NS	NS	83 vs. 17 ^a	84 vs. 17 ^a
Fostropinner et al. ¹⁷ 2006; R-main vs. Obs	63	63	35 for total population		NS	NS	NS	NS	NS	NS	87 vs. 4 ^a	100 vs. 0 ^a
Furtado et al. ¹⁸ 2014; V-CHOP vs. CHOP	69	71	24.7	19.7	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Hess et al. ¹⁹ 2009; Tems vs. IC	HD, 68; LD, 68.5	64.5	HD, 49.6; LD, 47.7	48.5	HD, 0 vs. 85; LD, 17 vs. 65	7 vs. 74	NS	NS	NS	NS	HD 52 vs. 48 ^b ; LD 59 vs. 41 ^b	39 vs. 61 ^b
Rummel et al. ²⁰ 2016; B-R vs. F-R	71.6	69.4	NS	NS	NS	NS	NS	NS	96 vs. 4	95 vs. 5	79.1 vs. 20.8	87 vs. 13
Trnery et al. ²¹ 2016; L vs. IC	68.5	68.5	54 vs. 45 ^c	52 vs. 46 ^c	NS	NS	25 vs. 39 vs. 35 ^d	25 vs. 44 vs. 30 ^d	59 vs. 41	70 vs. 30	73 vs. 26	71 vs. 29

Abbreviations: B-R = bendamustine, rituximab; C = control; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; F-R = fludarabine, rituximab; HD = high dose; Ibr = ibrutinib; IC = investigator's choice; L = lenalidomide; LD = low dose; NS = not stated; Obs = observation; R-FCM = rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; R-main = rituximab maintenance; sMIPi = simplified mantle cell lymphoma international prognostic index; Tems = temsindimus; V-CHOP = bortezomib, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone.

^aPercentage of 1 previous and 2 previous therapies summed for this group.

^bRatio of 2-3 previous therapies versus 4-7 previous therapies.

^cDuration < 3 y versus > 3 y.

^dBoth arms missing data for 2%.

Qualität der Studien:

Figure 2 Risk of Bias Summary. *Assessment of Blinding of Participants and Personnel Was Not Applicable Because All Trials Were Open Label. The Trials Were Listed as Having an Unclear Risk of Bias Owing to the Restrictions of Choice Within the Bias Tool. Green Indicates a Low Risk of Bias; Yellow, an Unclear Risk of Bias; and Red, a High Risk of Bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dreyling M 2016	+	+	?	+	+	+	+
Forstpointner R 2004	+	+	?	?	+	+	+
Forstpointner R 2006	+	+	?	?	+	+	+
Furtado M 2015	?	?	?	?	+	-	-
Hess G 2009	?	?	?	+	+	+	+
Rummel M 2016	+	+	?	-	+	+	+
Trneny M 2016	+	+	?	?	+	+	+

Studienergebnisse:

- PFS: All the trials reported an improvement in PFS with the experimental drug, with the difference statistically significant in all, except for 2 of the trials.
- OS: All trials reported an improvement in OS in favour of the experimental arm, although not all the trials were powered to demonstrate a statistically significant difference in OS between the 2 groups

Table 4 Efficacy Outcomes for MCL Patients in Included Trials

Investigator	OA	PFS (mo)			OS (mo)		
		M	HR (95% CI)	P Value	M	HR (95% CI)	P Value
Dreyling et al, ¹⁵ 2016	ITT	14.6 vs. 6.2	0.43 (0.32-0.58)	<.0001	NR ^a vs. 21.3	0.76 (0.53-1.09)	.1324
Forstpointner et al, ¹⁶ 2004	ITT	8 vs. 4	NR ^b	.3887	NR ^b vs. 11 (est)	NR ^b	.0042
Forstpointner et al, ¹⁷ 2006	Initial R-FCM therapy	14 vs. 12 ^c	NR ^b	.049	45% vs. 9% ^d	NR ^b	NR ^b
Furtado et al, ¹⁸ 2014	ITT	16.5 vs. 8.1	0.6 (0.31-1.15)	.12	35.6 vs. 11.8	0.37 (0.16-0.83)	.01
Hess et al, ¹⁹ 2009 ^e	ITT	4.8 vs. 1.9	0.44 (0.25-0.78)	.0009	12.8 vs. 9.7	0.80 (0.50-1.28)	.3519
Rummel et al, ²⁰ 2016	Per protocol	17.6 vs. 4.7	0.45 (0.22-0.76)	.01	35.3 vs. 20.9	NR ^b	NR ^b
Trnemy et al, ²¹ 2016	ITT	8.7 vs. 5.2	0.61 (0.44-0.84)	.004	27.9 vs. 21.2	0.89 (0.62-1.28)	.45

ORR (%)			CR (%)			PR (%)	
ORR	OR (95% CI)	P Value	CR	OR (95% CI)	P Value	PR	OR (95% CI)
72 vs. 40	NR ^b	.0001	19 vs. 1	3.98 (2.38-6.65)	NR ^b	NR ^b	NR ^b
58 vs. 46	NR ^b	.282	29 vs. 0	NR ^b	NR ^b	29 vs. 46	NR ^b
NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b
82.6 vs. 47.8	0.14 (0.3-0.62)	.01	34.8 vs. 21.7	0.52 (0.14-1.93)	.33	47.8 vs. 26.1	0.39 (0.11-1.33)
22 vs. 2	NR ^b	.0019	2 vs. 2	NR ^b	NR ^b	20 vs. 0	NR ^b
70.8 vs. 26.1	NR ^b	NR ^b	37.5 vs. 13	NR ^b	NR ^b	33.3 vs. 13	NR ^b
40 vs. 11	NR ^b	.001	5 vs. 0	NR ^b	NR ^b	35 vs. 11	NR ^b

Fazit der Autoren

The lack of common comparators, differences in baseline characteristics and inclusion and exclusion criteria, and variances in the response criteria used to measure outcomes made comparison of the results difficult. Although the direction of effect for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was in favor of the experimental drug in all trials, the difference in PFS was statistically significant in 5 and OS in 2. None showed statistical significance for both. A noticeable lack of RCTs evaluating treatments for patients with relapsed/ refractory MCL made meaningful comparisons of effectiveness across trials rather difficult. This trend continues, because all, bar 1, of the 85 ongoing trials in this area are single-arm studies. RCTs are required to enable better evaluation of the optimal treatment regimen for this group of patients.

Kommentare zum Review

- Keine gepoolten Ergebnisse.

3.2 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network, 2022 [4] & [3]

NCCN

B-cell lymphomas. NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 3.2022

Fragestellung

B-Cell Lymphomas

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: unklar
- Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durch LL-Panel
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: ja

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

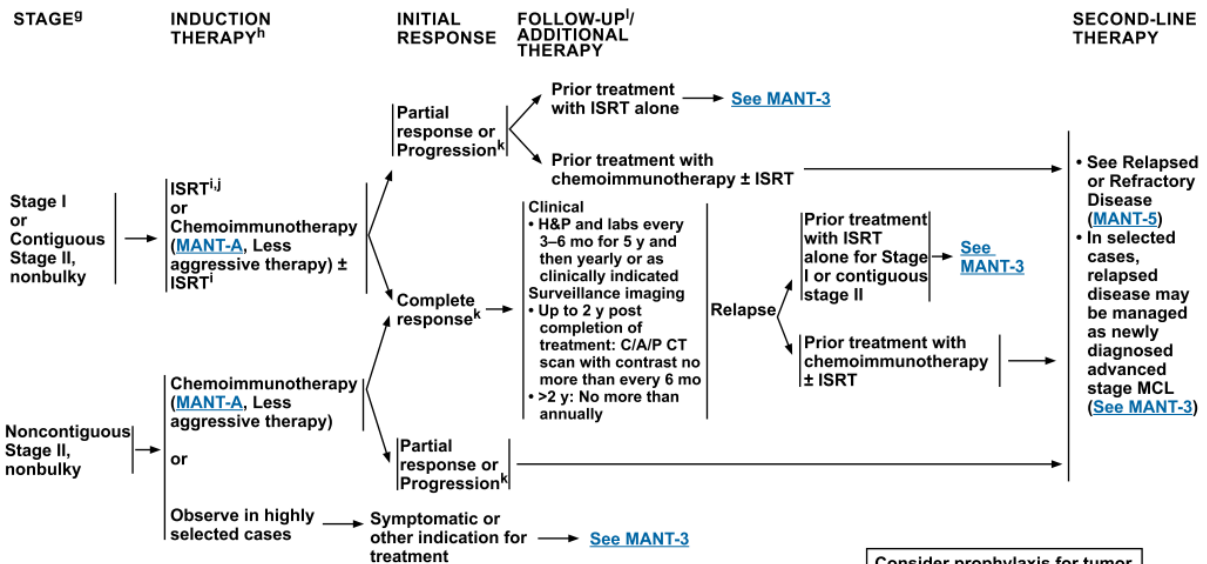
Recommendations



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2022 Mantle Cell Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)
See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

^g Localized presentation is extremely rare.

^h Early referral for high-dose therapy with stem cell rescue is advisable for planning purposes.

ⁱ See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^j Leitch HA, et al. Ann Oncol 2003;14:1555-1561.

^k See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).

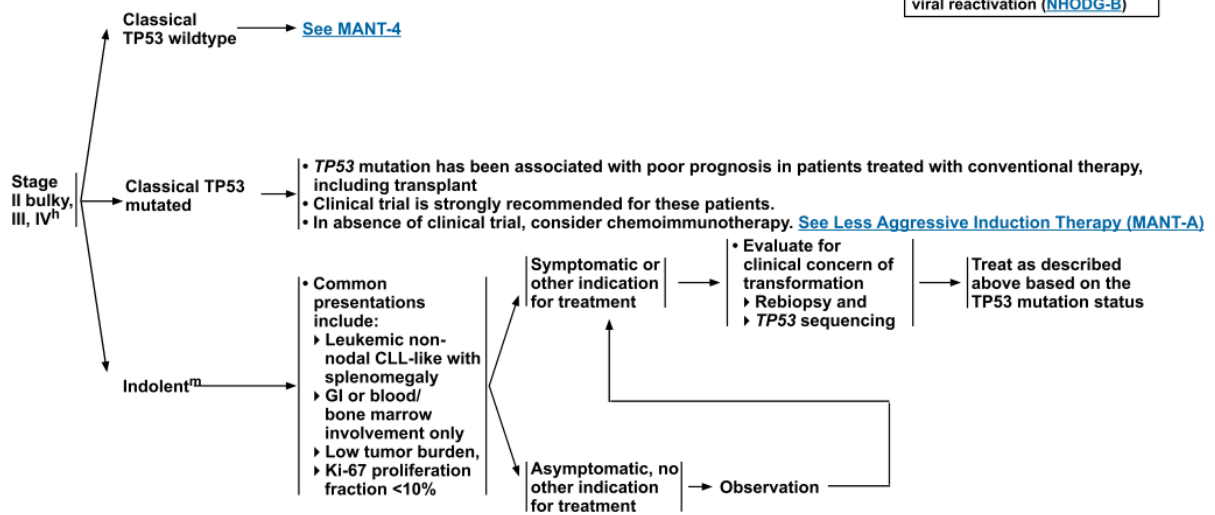
^l Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-2

MANAGEMENT AND FOLLOW-UPⁱ



Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)
See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

^h Early referral for high-dose therapy with stem cell rescue is advisable for planning purposes.

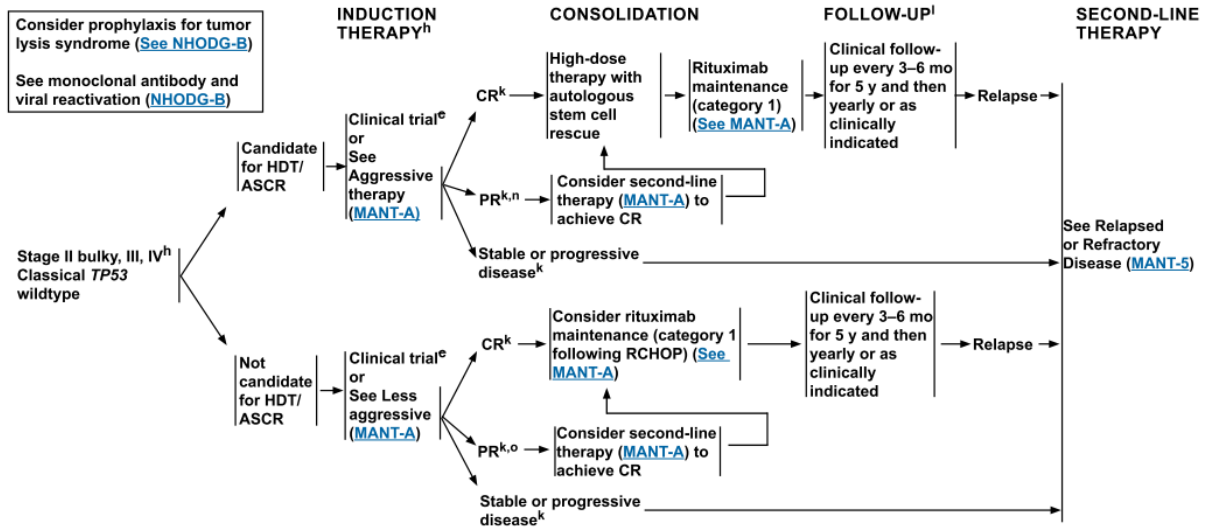
ⁱ Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

^m Most common biomarker for indolent disease: SOX11- (IGHV mutated).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-3



^h Early referral for high-dose therapy with stem cell rescue is advisable for planning purposes.

^k See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).

ⁱ Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

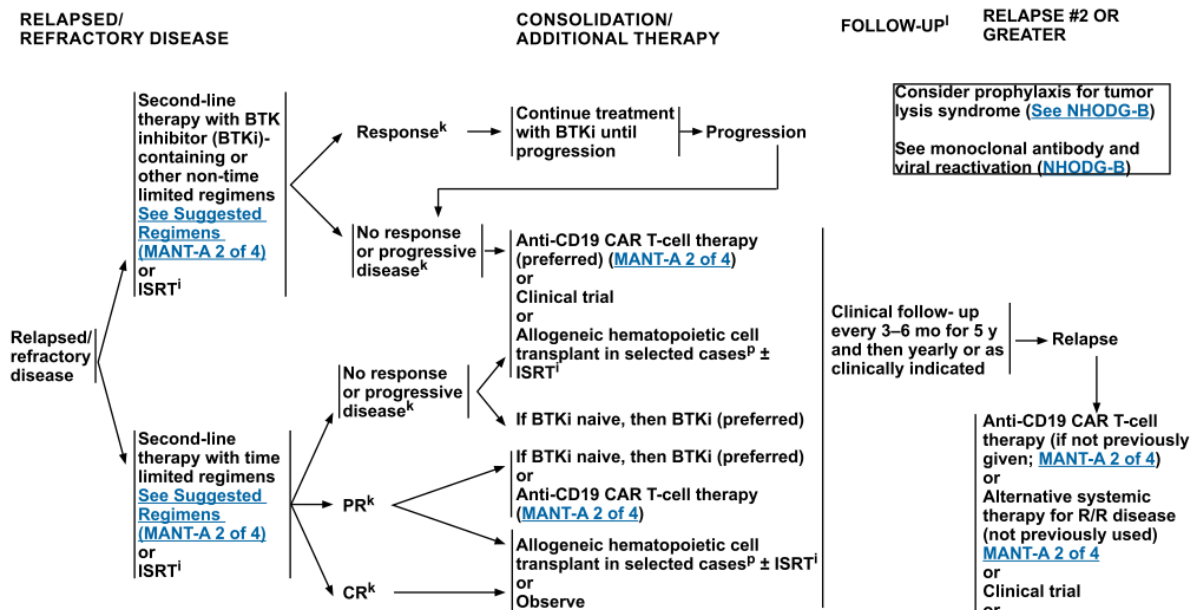
ⁿ Patients who have achieved near CR can proceed to HDT/ASCR. Patients who have achieved minimal PR with substantial disease should be treated as having stable, refractory disease. Patients who have achieved a very good PR may be treated with additional therapy to achieve CR with the goal of proceeding to HDT/ASCR.

^o Patients who have achieved a very good PR or better can be observed or consider rituximab maintenance. Patients who have achieved minimal PR with substantial disease should be treated as having stable, refractory disease.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-4



ⁱ See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^k See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).

ⁱ Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

^p Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-5

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^b

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY	SECOND-LINE CONSOLIDATION
<p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • BTK inhibitors^{f,g} <ul style="list-style-type: none"> ▶ Acalabrutinib^h ▶ Ibrutinib ± rituximab ▶ Zanubrutinib • Lenalidomide + rituximab (if BTK inhibitor is contraindicated) <p>Useful in Certain Circumstances (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine^{d,i} + rituximab (if not previously given) • Bendamustine^{d,i} + rituximab + cytarabine (RBAC500) (if not previously given) • Bortezomib ± rituximab • RDHA (rituximab, dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) (if not previously given) • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab • Ibrutinib^f lenalidomide, rituximab (category 2B) • Ibrutinib^f + venetoclax • Venetoclax, lenalidomide, rituximab (category 2B) • Venetoclax^f ± rituximab 	<p>• Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases^j</p>
	THIRD-LINE THERAPY
	<p>• Brexucabtagene autoleucel^k (only given after chemoimmunotherapy and BTK inhibitor)</p>
	<p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B) See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)</p>
<p>^a See references for regimens MANT-A 3 of 4 and MANT-A 4 of 4. ^b Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibrutinib or venetoclax. ^d In patients intended to receive HDT/ASCR, bendamustine should be used with caution as there are conflicting data regarding ability to collect peripheral progenitor cell collection. In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection. ^f See Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors (NHODG-E). ^g Acalabrutinib and zanubrutinib have not been shown to be effective for ibrutinib-refractory mantle cell lymphoma with BTK C481S mutations. Patients with ibrutinib intolerance have been successfully treated with acalabrutinib or zanubrutinib without recurrence of symptoms. ^h The phase 2 ACE-LY-004 study excluded patients treated with Bruton's tyrosine kinase (BTK) or BCL-2 inhibitor and concomitant warfarin or equivalent vitamin K antagonists. ⁱ In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection. ^j Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement. ^k See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy (NHODG-F).</p>	
<p>Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p>	

**MANT-A
2 OF 4**

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AHS, 2019 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Lymphoma

Zielsetzung/Fragestellung

- What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended follow-up procedures for patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the

relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.

LoE/GoR

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> small RCTs phase II RCTs large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> prospective cohort studies post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> retrospective cohort studies case-control studies instrument validation studies (<i>note: could be level III, based on size of population, methods</i>)
V	<ul style="list-style-type: none"> studies without a control group case reports expert opinions review articles or narrative reviews Delphi studies cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Recommendations

Treatment Relapsed Mantle Cell Lymphoma.

There is no standard treatment for relapsed MCL but there are many options, including chemotherapy and novel agents¹⁹⁰. In general, treatment choice should take into consideration the duration of response to previous treatment.

The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors ibrutinib and acalabrutinib have shown the most promise as a therapeutic agents for relapsed MCL and are the preferred secondline therapy. A phase 3 trial that randomized relapsed or refractory MCL patients who previously received at least one rituximab-containing regimen showed superior PFS using ibrutinib over temsirolimus (mPFS 14.6 vs. 6.2 months, $p < 0.0001$) but no significant advantage in OS¹⁹¹. Acalabrutinib has also been investigated in relapsed/refractory MCL in a Phase 2 study with 12 month PFS and OS of 67% and 87% respectively.¹⁹²

Patients who achieved 12-24 months PFS with previous chemotherapy may do well with a different non cross-resistant chemotherapy regimen (R-bendamustine or R-BAC if previous (R) CHOP, or vice versa^{190, 193, 194}. Other treatment options include bortezomib combined with rituximab +/-chemotherapy^{195, 196}. Maintenance rituximab prolongs PFS

and OS in relapsed MCL197 but has not been studied in patients that received it after first-line therapy.

Lenalidomide also has efficacy in this setting, particularly in combination with rituximab +/-chemotherapy196, 198.

Allogeneic stem cell transplant has the potential to cure MCL, as is evident from a plateau in the survival curves that is often seen post transplant. Because most patients present over the age of 60 and with multiple comorbidities, allogeneic stem cell transplant is not often offered. It is suggested in relapsed or refractory disease for those patients who are young and fit, even after autologous stem cell transplant.

Several retrospective reviews have looked at the outcomes of allogeneic stem cell transplant in the relapsed/refractory setting. Le Gouill et al. have shown a 2 year EFS of 50%, 2 year OS of 53% and 1- and 2-year transplant related mortality of 22% and 32% respectively199. Longer term follow up has demonstrated 6 year PFS and OS rates of 46% and 53%, respectively confirming the plateau in response that is often seen to allogeneic stem cell transplantation200. Response to chemotherapy has consistently been shown to predict both success of allogeneic stem cell transplant and transplant related mortality, with the best outcomes in those who have achieved a CR or CRu. Chronic GVHD has been shown in retrospective reviews to reduce the risk of relapse and DLI has been shown to salvage some patient who relapse or progress post allogeneic stem cell transplant, suggesting a graft-versus-tumour effect in MCL. Reduced intensity Allo SCT in the MCL setting has also been looked at retrospectively with 5 year PFS and OS rates of 14% and 37% respectively, and 1 year non relapse mortality of 18%201. Ibrutinib bridging prior to allogeneic SCT has recently been shown to improve transplant outcomes, with 2 year PFS 76% and 2-year OS 86% in one published series202.

The Calgary experience suggests no difference in OS or PFS when allogeneic vs. autologous stem cell transplantation are used in front-line therapy however, in the relapsed/refractory setting, allogeneic stem cell transplantation appears to offer superior OS and PFS.

Allogeneic SCT for Mantle Cell Lymphoma should be offered if the following conditions are met:

- 1) Chemosensitive disease (PR/CR to most recent chemotherapy or disease control with BTKi)
- 2) ECOG 0-2 3) Disease status first remission to 2nd relapse:
 - a. First remission only if: TP53-mutated, blastoid variant, or high risk MIPI (full myeloablative conditioning).
 - b. Relapsed MCL (1st or 2nd relapse only):
 - i. >1year following ASCT (reduced intensity conditioning for alloSCT if prior ASCT)
 - ii. If no prior ASCT (full myeloablative conditioning pre-AlloSCT)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2022) am 16.05.2022

#	Suchfrage
1	[mh ^"Lymphoma, Non-Hodgkin"]
2	[mh "Lymphoma, Mantle-Cell"]
3	(((mantle NEXT cell) OR mcl) AND lymphom*):ti,ab,kw
4	(((non NEXT hodgkin*) OR nonhodgkin*) AND lymphom*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from May 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 16.05.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Lymphoma, Non-Hodgkin [mh:noexp]
2	"Lymphoma, Mantle-Cell"[mh]
3	((mantle cell[tiab]) OR mcl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
4	(((non hodgkin*[tiab]) OR nonhodgkin*[tiab]) OR nhl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab]

#	Suchfrage
	OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 16.05.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Lymphoma, Non-Hodgkin [mh:noexp]
2	(((non hodgkin*[tiab]) OR nonhodgkin*[tiab]) OR nhl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
3	"Lymphoma, Mantle-Cell"[mh]
4	((mantle cell[tiab]) OR mcl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
5	"Lymphoma, B-Cell"[Mesh:noexp]
6	(b-cell[Title/Abstract]) AND ((lymphom*[Title/Abstract]) OR malignanc*[Title/Abstract])
7	Lymphoma*[ti]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.05.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 17.05.2022]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002 V16). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
2. **Li SJ, Hao J, Mao Y, Si YL.** Effects of the proteasome inhibitor bortezomib in combination with chemotherapy for the treatment of mantle cell lymphoma: a meta-analysis. *Turk J Haematol* 2020;37(1):13-19.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphoma: NCCN evidence blocks; version 3.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 17.05.2022]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphomas; version 3.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 17.05.2022]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
5. **Parrott M, Rule S, Kelleher M, Wilson J.** A systematic review of treatments of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(1):13-25.e16.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-189-z

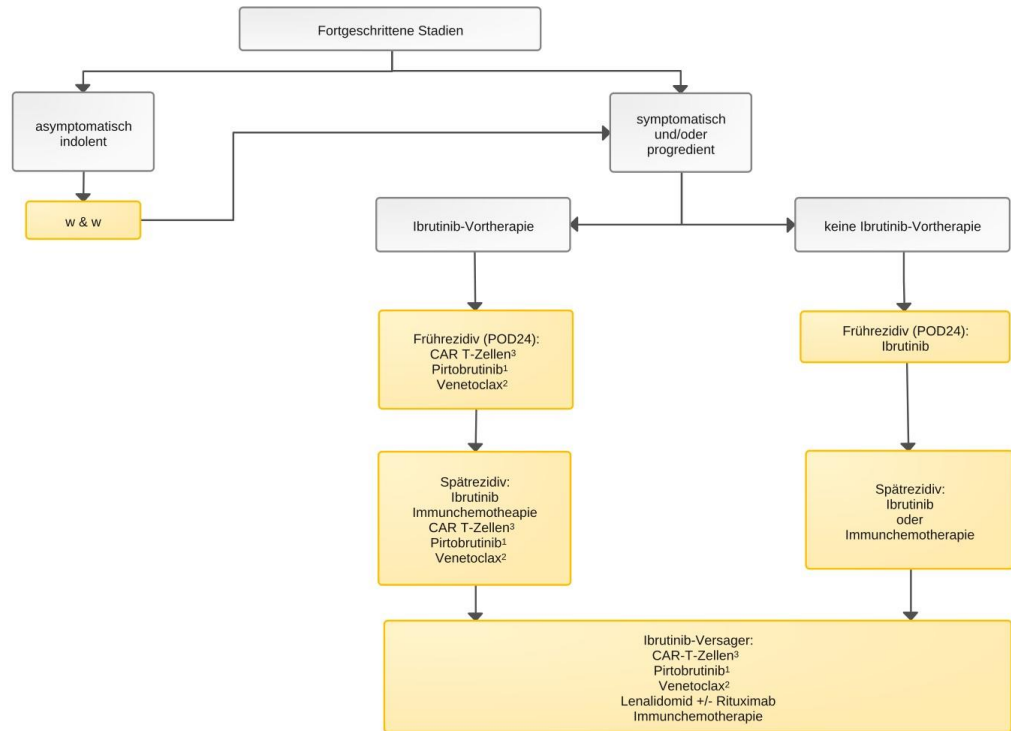
Verfasser	
Institution	
Sachverständige	
Datum	22. September 2023

Indikation
Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> <p>Das Mantelzell-Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert. Es zeigt einen heterogenen, bei einem Teil der Patientinnen und Patienten (Pat.) einen aggressiven Verlauf. Bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom besteht ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf. Die Therapie erfolgt nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung klinischer und biologischer Faktoren und dem Krankheitsverlauf.</p> <p>Optionen umfassen</p> <ul style="list-style-type: none">- CAR-T-Zellen (Brexucabtagen Autoleucel)- Allogene Stammzelltransplantation- Lenalidomid- Temsirolimus- Weitere zielgerichtete Therapien (nicht zugelassen, bzw. Off-Label-Use): Pirtobrutinib, Venetoclax- Erneute Immunchemotherapie, ggf. in Kombination mit Bortezomib

Stand des Wissens

Die Prognose von Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom ist ungünstig [1, 2]. Empfehlungen nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor sind in der Abbildung dargestellt [1].

Therapiealgorithmus Rezidiv, Progress oder Refraktärität



Legende:

w&w – abwarten (watch & wait); POD24 – Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren.

¹Zulassung im Sommer 2023 erwartet.

²off label,

³eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patienten in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden .

Bei Rezidiven nach einem BTK-Inhibitor (BTKi) ist häufig ein aggressiver Verlauf zu beobachten. Bei der Auswahl der bestgeeigneten Therapie sind insbesondere der Krankheitsverlauf, Ansprechen und Verträglichkeit von Vortherapien, Komorbiditäten und die Ziele der Pat. zu berücksichtigen. Die zur Verfügung stehenden Optionen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- CAR-T-Zell-Therapie: Die Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®) erzielt in diesem Patientengut lange anhaltende Remissionen [3].
- Bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist Lenalidomid einer Chemotherapie überlegen [4]. Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten bei vergleichbarer Verträglichkeit [5]. Allerdings sind die Ansprechraten nach einer BTKi-Therapie moderat.
- Der mTOR-Inhibitor Temeosolimimus erzielt bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) [6]. Ggf. kann eine Kombination z.B. mit Bendamustin-Rituximab erwogen werden [7].

- Bei Hochrisikopat. (TP53-Alteration, Ki67>30%, blastoides MCL) ist unter einem BTK-Inhibitor nur eine kurzzeitige Remission zu erwarten, eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Pat. in der Regel nach CAR-T-Zellen diskutiert werden [8].
- Bei älteren Pat. kann (das für MCL nicht zugelassene) Venetoclax in bis zur Hälfte der Fälle eine Remission erzielen [9], allerdings ist die Ansprechdauer begrenzt.
- Pirtobrutinib erzielt z.T. langanhaltende Remissionen in ca. der Hälfte der BTKi-Versager [10]. Pirtobrutinib ist von der EMA nicht zugelassen, ein positives CHMP-Votum liegt vor.
- Der Proteasomeninhibitor Bortezomib erzielt in der Monotherapie ebenfalls nur kurze Remissionen, je kann nach Vortherapie das VR-CAP-Regime oder R-HAD-Bortezomib diskutiert werden [11, 12].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Juni 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al.: Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study [published online ahead of print, 2020 Aug 11] [published correction appears in Leukemia. 2021 Jan 22]. Leukemia 2020;10.1038/s41375-020-01013-3. [DOI:10.1038/s41375-020-01013-3](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01013-3)
3. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382(14):1331-1342. [DOI:10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
4. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol 17:319-331, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)00559-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00559-8)
5. Ruan J, Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 373: 1835–1844, 2015. [DOI:10.1056/NEJMoa1505237](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505237)
6. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, et al.: Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Teme sirolimus compared with investigator's choice therapy. J Clin Oncol 27:3822-3829. 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7977)
7. Hess G, Wagner K, Keller U, et al.: Final Results of a Phase I/II Trial of the Combination Bendamustine and Rituximab With Teme sirolimus (BeRT) in Relapsed Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. Hemasphere 4:e398, 2020. [DOI:10.1097/HS9.0000000000000398](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000398)
8. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, et al.: ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 27:720-728, 2021. [DOI:10.1016/j.jtct.2021.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.03.001)

9. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al.: Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 104:e68-e71, 2019. [DOI:10.3324/haematol.2018.198812](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198812)
10. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al.: Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 397:892-901, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5)
11. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al.: Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol* 20:520-525, 2009. [DOI:10.1093/annonc/mdn656](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn656)
12. Dreyling M, Hoster E, Bouabdallah K, et al.: R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network, ASH Meeting 2021. Abstract #383

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-189-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	5. September 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Das Rezidiv eines Mantelzell-Lymphoms nach Erstlinientherapie ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet; häufig ist ein aggressiver Verlauf zu beobachten. Die Behandlung hängt zum einen davon ab, ob es sich um ein Frührezidiv, das heißt um eine Krankheitsprogression innerhalb von zwei Jahren nach Abschluss der ersten Behandlung handelt, und ob eine Vortherapie mit Ibrutinib durchgeführt wurde oder nicht. Es sei in diesem Zusammenhang angemerkt, dass die Erstlinienbehandlung des Mantelzell-Lymphoms mit Ibrutinib in der Fachinformation nicht als Anwendungsgebiet aufgeführt ist. Ibrutinib ist zugelassen bei rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom.</p> <p>Dessen ungeachtet: Sollte die Erstlinientherapie Ibrutinib nicht enthalten haben, so kommt sowohl im Früh- als auch im Spätrezidiv Ibrutinib zum Einsatz. Sollte im Falle eines Spätrezidives eine Immunchemotherapie geplant sein, so hängt diese von der vorangegangenen Behandlung ab. Zur Wahl stehen die Gabe von R-CHOP oder Bendamustin/Rituximab oder R-DHAP, jeweils abhängig vom Gesamtzustand des Patienten und der vorangegangenen Therapie.</p> <p>Auch hier muss angemerkt werden, dass Rituximab für die Behandlung unter anderem von follikulären Lymphomen, diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen oder einer chronischen lymphatischen Leukämie zugelassen ist, jedoch umfasst die in der Fachinformation angegebene Zulassung nicht die Behandlung des Mantelzell-Lymphoms, weder in der Erstlinien- noch in der Folgebehandlung oder als Erhaltungstherapie. Die Gabe von Rituximab zur Behandlung eines Mantelzell-Lymphoms, gleich in welchem Stadium der Erkrankung, stellt somit immer formal einen Off-Label-Use dar.</p>

Weil aber Rituximab in randomisierten Phase-3-Studien, gegeben als Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation oder nach Immunchemotherapie, sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie und das ereignisfreie Überleben signifikant verlängern konnte (1, 2), wäre es nicht zu rechtfertigen, diesen therapeutischen Vorteil den Patienten nach der Erstlinientherapie vorzuenthalten.

Als weitere Therapieoption kommt die Gabe von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab („R-Quadrat“) in Betracht. Erneut ist hier Rituximab „off-label“, führt jedoch zu höheren Ansprechraten als die alleinige Gabe von Lenalidomid (3, 4). Auch andere chemotherapiehaltige Optionen (DHA = Dexamethason, Cytarabin + ein Platinderivat; Gemcitabin + Oxaliplatin) werden immer in Kombination mit Rituximab gegeben (5, 6).

Insgesamt kommt daher einer Rituximab-haltigen Immunchemotherapie ein hoher Stellenwert zu, da die oft älteren Patienten intensivere Therapieformen mit autologer Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie oder Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie häufig nicht erhalten können.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Siehe oben.

Referenzliste:

1. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(3):248–56. doi: 10.1200/JCO.19.01294.
2. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(13):1250–60. doi: 10.1056/NEJMoa1701769.
3. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS 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; 13(7):716–23. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70200-0.
4. Ruan J, Martin P, Shah B, Schuster SJ, Smith SM, Furman RR et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19):1835–44. doi: 10.1056/NEJMoa1505237.
5. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL et al. B-Cell Lymphomas: Version 5.2023; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); 7.7.2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
6. Dreyling M, Buske C, Cairoli A, Heß G, Hoster E, Mey U et al. Mantelzell-Lymphom: Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.