



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Pirtobrutinib (D-1164)**

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 gemeinsame 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 Ansprechrage 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 Chemotherapiedaten, 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