

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pirtobrutinib (Jaypirca[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib relevanten Ergebnisse der Studie BRUIN	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BR	Bendamustin, Rituximab
BTK(i)	Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DOR	Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
Max	Maximum
MCL	Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)
Min	Minimum
MSAS	MCL Safety Analysis Set
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl der Patienten
NE	Nicht schätzbar (Not Estimable)
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
PAS	Primary Analysis Set
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-BAC	Rituximab, Bendamustin, Cytarabin
R-Cb	Rituximab, Chlorambucil
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
R-FCM	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
TTBR	Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse
VR-CAP	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528, BJ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pirtobrutinib
Handelsname:	Jaypirca®
ATC-Code:	L01EL05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49960
Pharmazentralnummer (PZN)	18468577
ICD-10-GM-Code	C83.1
Alpha-ID	I76216 Gekerbtes diffuses Lymphom I96158 Kleinzelliges gekerbtes Lymphom I30523 Kleinzelliges gekerbtes Non-Hodgkin-Lymphom I77138 Lymphom der Mantelschicht I116056 Maligne lymphomatöse Polyposis I111242 Mantelzell-Lymphom I119755 MCL [Mantelzell-Lymphom] I76222 Zentrozytisches Lymphom I111414 Zentrozytom I100501 Diffuses wenig differenziertes Lymphom
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Jaypirca 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.	30. Oktober 2023	A
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma) a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit r/r MCL und vorheriger BTKi-Therapie	<p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes^c, unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Brexucabtagen autoleucel</i>^d • <i>Venetoclax</i>^d • Temsirolimus, • Ibrutinib, • BR (Bendamustin, Rituximab)^e, • R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)^e, • VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)^e, • R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)/R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin)^f • R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)^e, • R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)^e, • R-Cb (Rituximab, Chlorambucil)^e, • Bortezomib ± Rituximab^e, • Lenalidomid ± Rituximab^e, • Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und • Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
BR: Bendamustin, Rituximab; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); r/r: rezidiert oder refraktär; R-BAC: Rituximab, Bendamustin, Cytarabin; R-Cb: Rituximab, Chlorambucil; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; R-FCM: Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; VR-CAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und Organfunktion. d: Die vom G-BA festgelegte ZVT wurde durch Lilly um weitere Therapieoptionen (in <i>kursiv</i>), basierend auf dem aktuellen Stand der Therapielandschaft des MCL und Anpassungen basierend auf den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Brexucabtagen autoleucel, ergänzt. e: Im Anschluss an die Rituximab-haltigen Kombinationstherapien kann ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden. f: Das Regime R-CHOP/R-DHAP ist kein Bestandteil mehr einer patientenindividuellen Therapie des r/r MCL, da dieses gemäß Leitlinienempfehlung vor allem in der Erstlinie zum Einsatz kommt und entsprechend im Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Brexucabtagen autoleucel nicht als Komparator definiert wurde.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In der vorliegenden Therapiesituation gibt es keinen einheitlichen Behandlungsstandard. Entsprechend legte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest, wie in der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (2021-B-150) vom 28. Juli 2021 dokumentiert.

Basierend auf der aktuellen Therapielandschaft des Mantelzelllymphoms (Mantle Cell Lymphoma, MCL) und in Folge der Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) für Brexucabtagen autoleucel erfolgte eine Anpassung der ZVT durch Lilly.

Gemäß aktueller S3-Leitlinie sind zur Behandlung des rezidierten oder refraktären (r/r) MCL nach Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) verschiedene Immunchemotherapie-Regime, zielgerichtete Therapien einschließlich Venetoclax, die chimäre Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zell-Therapie Brexucabtagen autoleucel, sowie eine Chemotherapie gefolgt von allogener oder autologer Stammzelltransplantation empfohlen. Wie aus dem Beschluss zur Forderung einer AbD für Brexucabtagen autoleucel hervorgeht, erachtet der G-BA Venetoclax und eine Chemotherapie gefolgt von allogener oder autologer Stammzelltransplantation als geeignete Komparatoren in der Indikation r/r MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTKi

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einschließen. Folglich werden diese genannten Behandlungsoptionen ebenfalls als explizite Bestandteile der ZVT in der vorliegenden Indikation erachtet.

Das Regime R-CHOP/R-DHAP ist hingegen kein Bestandteil mehr einer patientenindividuellen Therapie des r/r MCL, da dieses gemäß Leitlinienempfehlung vor allem in der Erstlinie zum Einsatz kommt und entsprechend des G-BA-Beschlusses zur Forderung einer AbD für Brexucabtagen autoleucel nicht als Komparator definiert wurde. Diesem Vorgehen des G-BA folgt Lilly in der Ableitung der ZVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Ableitung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib für Patienten mit r/r MCL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, erfolgt anhand der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Zulassungsstudie BRUIN.

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene Phase-1/2-Studie an Patienten mit B-Zell-Neoplasien, einschließlich Patienten mit r/r MCL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich Patienten der Zielpopulation von Pirtobrutinib betrachtet. Diese umfasst Patienten der Kohorte 1 sowie Patienten mit blastoidem MCL aus Kohorte 7 der Studie BRUIN.

Die Studie BRUIN ist in eine Dosisescalations- und Dosisexpansionsphase (Phase 1), sowie eine Phase mit konstanter Pirtobrutinib-Dosis (Phase 2) unterteilt. Patienten in Phase 2 werden mit der in Phase 1 bestimmten Dosis von 200 mg Pirtobrutinib einmal täglich jeweils in Zyklen von 28 Tagen behandelt. Die Behandlung erfolgt bis zum Krankheitsprogress, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt.

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der bewertungsrelevanten Population der Studie BRUIN mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung von deutschen und anderen europäischen Studienzentren (Frankreich, Italien, Polen und das Vereinigte Königreich) ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Ergebnisse der Studie BRUIN

In Tabelle 1-7 sind Wirksamkeitsanalysen basierend auf dem Primary Analysis Set (PAS) (d. h. die ersten 90 Patienten mit MCL, die in Phase 1 und Phase 2 mit Pirtobrutinib behandelt wurden), sowie Sicherheitsanalysen basierend auf dem MCL Safety Analysis Set (MSAS) (d. h. alle Patienten mit MCL, die mindestens eine Dosis Pirtobrutinib erhalten haben) dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib relevanten Ergebnisse der Studie BRUIN

Endpunkt	Pirtobrutinib	
	Datenschnitt 31.01.2022	Datenschnitt 29.07.2022
Mortalität	PAS N = 90	PAS N = 90
Gesamtüberleben		
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [14,75; NE]	23,49 [15,90; NE]
> 12-Monats-Überlebensrate % [95%-KI] ^{a,c}	67,6 [55,7; 77,0]	69,1 [57,7; 78,0]
> 18-Monats-Überlebensrate % [95%-KI] ^{a,c}	59,3 [46,1; 70,2]	59,0 [47,0; 69,1]
Morbidität	PAS N = 90	PAS N = 90
Tumoransprechen^d		
ORR (CR + PR) % [95%-KI] ^c	57,8 [46,9; 68,1]	56,7 [45,8; 67,1]
Dauer des Therapieansprechens		
Mediane DOR (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	21,59 [7,46; NE]	17,61 [7,29; 27,24]
DOR-Rate		
≥ 12 Monate % [95%-KI] ^c	57,1 [39,3; 71,5]	58,0 [41,0; 71,7]
≥ 18 Monate % [95%-KI] ^c	52,4 [33,9; 67,9]	44,6 [26,5; 61,2]
Zeit bis zum Ansprechen		
Mediane TTR (Monate) [Min; Max]	1,84 [1,0; 7,5]	1,84 [1,0; 7,5]
Mediane TTBR (Monate) [Min; Max]	1,87 [1,0; 16,5]	1,87 [1,0; 16,4]
Progressionsfreies Überleben^d		
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,36 [5,32; 12,45]	7,36 [5,32; 13,34]
Rate des progressionsfreien Überlebens		
≥ 12 Monate % [95%-KI] ^{a,c}	40,0 [27,7; 52,0]	39,4 [27,5; 51,0]
≥ 18 Monate % [95%-KI] ^{a,c}	34,4 [21,9; 47,1]	34,6 [22,6; 46,8]
Sicherheit	MSAS N = 164	MSAS N = 166
Patienten mit unerwünschten Ereignissen^f; n (%)		
Jegliche unerwünschte Ereignisse, jeglicher Schweregrad	146 (89,0)	151 (91,0)
Jegliche unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder 4	65 (39,6)	71 (42,8)
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55 (33,5)	62 (37,3)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	15 (9,1)	16 (9,6)
Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib ^g	5 (3,0)	5 (3,0)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pirtobrutinib	
	Datenschnitt 31.01.2022	Datenschnitt 29.07.2022
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten (CTCAE-Grad 5)	11 (6,7)	11 (6,6)
Möglicher Zusammenhang mit Pirtobrutinib	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten mit unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse; n (%)		
Infektionen (inklusive COVID-19)	59 (36,0)	67 (40,4)
Infektionen (exklusive COVID-19)	54 (32,9)	59 (35,5)
Blutungen	45 (27,4)	47 (28,3)
Prellungen	27 (16,5)	27 (16,3)
Hämorrhagie	25 (15,2)	28 (16,9)
Neutropenie	23 (14,0)	26 (15,7)
Anämie	21 (12,8)	28 (16,9)
Thrombozytopenie	24 (14,6)	30 (18,1)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	6 (3,7)	6 (3,6)
<p>CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MSAS: MCL Safety Analysis Set; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PAS: Primary Analysis Set; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); TBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. c: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. d: Es werden die Ergebnisse der Auswertung durch das Unabhängiges Prüfkomitee dargestellt. e: Das 95%-KI wurde unter Verwendung der exakten Binomialverteilung nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt. f: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis g: Beinhaltet UE, bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung mit Pirtobrutinib nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte. Alle Verweise auf den Zusammenhang der UE mit Pirtobrutinib beziehen sich auf die Beurteilung durch den Prüfarzt.</p>		

In Tabelle 1-7 sind die zulassungsbegründenden Datenschnitte vom 31.01.2022 und 29.07.2022 dargestellt. Der Zusatznutzen von Pirtobrutinib wird anhand der Ergebnisse des **Datenschnitts vom 29.07.2022** abgeleitet, da es sich dabei um den aktuellsten zulassungsbegründenden Datenschnitt handelt.

Zu diesen Ergebnissen konsistente Daten aus einem weiteren, präspezifizierten Datenschnitt vom 08.02.2023, finden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3 dieses Dossiers.

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 29.07.2022 zusammengefasst, falls nicht abweichend spezifiziert.

Mortalität – Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und das herausragende Therapieziel bei der Behandlung von onkologischen Erkrankungen wie dem MCL.

Bis zum Datenschnitt vom 29.07.2022 verstarben 37 Patienten (41,1%) und das **mediane Gesamtüberleben** betrug **23,49 Monate** (95%-Konfidenzintervall [KI]: [15,90; NE]).

Morbidität – Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg und ein anhaltendes Ansprechen bedeutet, dass die Patienten beständig von der Therapie profitieren:

Die **Gesamtansprechrage** betrug **56,7%** [95%-KI: 45,8; 67,1]. Die **mediane Zeit bis zum Ansprechen** betrug **1,84 Monate** [Min; Max: 1,0; 7,5] und die **mediane Zeit bis zum besten Ansprechen** betrug **1,87 Monate** [Min; Max: 1,0; 16,4]. Die **mediane Dauer des Therapieansprechens** lag bei **17,61 Monaten** [95%-KI: 7,29; 27,24].

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist für Patienten unmittelbar relevant, denn ein Progress erfordert in der Regel den Beginn einer Folgetherapie, welche nicht nur mit weiteren unerwünschten Ereignissen, sondern auch mit einem Verlust der Lebensqualität einhergeht und die noch verbleibenden Behandlungsoptionen einschränkt.

Das **mediane progressionsfreie Überleben** lag bei **7,36 Monaten** [95%-KI: 5,32; 13,34]. Die **12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens** betrug **39,4%** [95%-KI: 27,5; 51,0] und die entsprechende **18-Monats-Rate** betrug **34,6%** [95%-KI: 22,6; 46,8].

Sicherheit

Bei **91,0%** der Patienten trat mindestens ein **unerwünschtes Ereignis (UE)** auf. **Schwere bzw. schwerwiegende UE** wurden bei **42,8%** bzw. **37,3%** der Patienten beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem **Behandlungsabbruch aufgrund von UE** betrug **9,6%**. Lediglich **3,0%** der Patienten **brachen die Therapie aufgrund von UE im Zusammenhang mit Pirtobrutinib ab**.

Die häufigsten UE nach bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) ($\geq 10\%$ der Patienten) waren Ermüdung (31,3%), Diarrhö (22,3%) und Anämie (16,9%). Bei den schweren UE handelte es sich primär um Zytopenien.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) waren Infektionen (40,4%), Blutungen (28,3%) und Thrombozytopenie (18,1%).

Die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zum Datenschnitt vom 29.07.2022 sind konsistent zu den Datenschnitten vom 31.01.2022 (siehe Tabelle 1-7) und 08.02.2023 (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Um den medizinischen Mehrwert von Pirtobrutinib in den Kontext des derzeitigen Versorgungsstandards zu setzen, wurde ein Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) mit patientenindividuellen Daten aus der Studie BRUIN (Datenschnitt: 29.07.2022) und aggregierten Daten aus der retrospektiven, nicht-interventionellen Studie SCHOLAR-2 durchgeführt. 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 [HR] = **0,497**; 95%-KI: [0,327; 0,756], p = 0,001).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit r/r MCL und vorheriger BTKi-Therapie	ja
BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); r/r: rezidiert oder refraktär a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das MCL ist eine seltene Erkrankung mit einem zumeist aggressiven klinischen Verlauf (70 bis 90% der Fälle) und die Prognose für Patienten ist insgesamt ungünstig. In der Post-BTKi-Situation sind die Therapieoptionen zudem stark limitiert und teils mit erheblichen Toxizitäten verbunden. Die mediane Überlebenszeit unter den bislang verfügbaren Folgetherapien liegt bei unter einem Jahr.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit einem **medianen Gesamtüberleben** von 23,49 Monaten (Datenschnitt: 29.07.2022) wurde unter Pirtobrutinib eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu herkömmlichen Therapien erzielt. Unterstützt wird diese Beobachtung durch die Ergebnisse des MAIC, aus denen sich ein Anhaltspunkt für einen statistisch signifikanten Vorteil von Pirtobrutinib gegenüber herkömmlichen Standardtherapien ableiten lässt (HR = 0,497; 95%-KI: [0,327; 0,756], $p = 0,001$), und den medizinischen Mehrwert einer Pirtobrutinib-Therapie durch eine beträchtliche Verringerung des Sterberisikos unterstreicht.

Darüber hinaus zeigte sich für Patienten unter Pirtobrutinib mit 56,7% eine vergleichsweise hohe **Gesamtansprechrate**. Diese beträgt unter den herkömmlichen Folgetherapien (mit Ausnahme von Brexucabtagen autoleucel) in der vorliegenden Therapiesituation zwischen 26 und 53%. Zudem überstieg die in der Studie BRUIN beobachtete **mediane Dauer des Therapieansprechens** mit 17,61 Monaten bei Weitem das in der Literatur für vergleichbare Therapiesituationen beschriebene mediane Gesamtüberleben von bis zu ca. einem Jahr. Die Patienten profitieren somit anhaltend von der Therapie mit Pirtobrutinib.

Das **Sicherheitsprofil** von Pirtobrutinib erwies sich in der Studie BRUIN als insgesamt günstig. Lediglich 9,6% der Patienten brachen die Behandlung mit Pirtobrutinib aufgrund von UE ab und bei nur 3,0% der Patienten kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE im Zusammenhang mit Pirtobrutinib. Die unter Pirtobrutinib auftretenden UE sind somit in der überwiegenden Mehrheit der Fälle im klinischen Alltag gut handhabbar.

Die am häufigsten auftretenden UE jeglichen Grades nach PT waren Ermüdung, Diarrhö und Anämie und reflektieren zu einem großen Teil die Grunderkrankung. Schwere UE, zu denen primär die Zytopenien zählen, waren in der Regel mittels Dosis-Modifikationen und unterstützender Behandlung gut zu kontrollieren.

Klasseneffekte von BTKi wurden unter Pirtobrutinib zum Teil seltener beobachtet als unter den kovalenten BTKi. So traten beispielsweise Vorhofflimmern und Vorhofflattern bei lediglich 6 Patienten (3,6%) unter der Therapie mit Pirtobrutinib auf. Blutungen wurden bei 28,3% der Patienten beobachtet, wobei die meisten von geringem Grad waren. Bei nur 5 Patienten (3,0%) traten Blutungsereignisse vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3 oder höher auf. Infektionen, die ebenfalls einen Klasseneffekt der BTKi darstellen, traten bei 40,4% der Patienten auf und wurden in erster Linie durch die gleichzeitige Einnahme von Virostatika und Antibiotika behandelt, sowie durch Dosisunterbrechung.

Zusammenfassend zeigt Pirtobrutinib bei Patienten mit r/r MCL, die bereits eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben, eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

Ausmaß des Zusatznutzens

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz bestehend aus konsistenten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten aus drei Datenschnitten (31.01.2022, 29.07.2022 und 08.02.2023) sowie einem MAIC liegt für Pirtobrutinib ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von mindestens beträchtlichem Ausmaß** vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Pirtobrutinib umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit r/r MCL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, sind stark limitiert und die Prognose für betroffene Patienten ist sehr ungünstig. Gemäß aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien ist für Patienten mit MCL nach Abbruch einer Ibrutinib-Therapie (z. B. aufgrund von Toxizität oder Resistenzen) keine Standardtherapie empfohlen. Bislang war also die Auswahl an effektiven und langwirksamen Therapiealternativen für betroffene Patienten nach einem Abbruch einer Ibrutinib-Therapie limitiert.

Pirtobrutinib ist der erste und einzige nicht-kovalente BTKi, der auch bei Patienten, die zuvor mit einem BTKi behandelt worden waren, eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zeigt. Aufgrund der deutlichen Verbesserung im Gesamtüberleben und Tumoransprechen sowie des sehr günstigen Sicherheitsprofils wurde Pirtobrutinib bereits vor der Zulassung in die Therapieempfehlungen der aktuellen Onkologia-Leitlinie aufgenommen, was den medizinischen Nutzen von Pirtobrutinib verdeutlicht.

Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (z. B. Ibrutinib) und nicht-kovalenten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BTKi (Pirtobrutinib) nach Progress oder Therapieabbruch aufgrund von inakzeptabler Toxizität ermöglicht wird. Die Einführung des nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib legt den Grundstein für einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des MCL, da der für die MCL-Pathogenese hochrelevante B-Zell-Rezeptor-Signalweg nun weiterhin zugänglich bleibt, eine BTK-Hemmung weiterhin möglich ist und die Wirkstoffklasse nicht gewechselt werden muss.

Die gute Verträglichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib, zusammen mit der einfachen Anwendung (einmal tägliche, 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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit r/r MCL und vorheriger BTKi-Therapie	31-103
BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); r/r: rezidiert oder refraktär a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit r/r MCL und vorheriger BTKi-Therapie	Patienten mit r/r MCL und vorheriger BTKi-Therapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von mindestens beträchtlichem Ausmaß	31-103
BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); r/r: rezidiert oder refraktär a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit r/r MCL und vorheriger BTKi-Therapie	143.846,63 €

BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); r/r: rezidiert oder refraktär
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit r/r MCL und vorheriger BTKi-Therapie	Bendamustin in Kombination mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	38.983,65 €
		Bortezomib		13.733,28 €
		Bortezomib in Kombination mit Rituximab		46.621,67 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Lenalidomid		463,41 €
		Lenalidomid in Kombination mit Rituximab		35.611,22 €
		R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)		40.310,17 €
		VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)		39.125,10 €-48.237,94 €
		Ibrutinib		100.073,28 €
		R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)		39.425,42 €
		Temsirolimus		225.123,51 €
		R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)		29.180,48 €
		Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		32.773,17 €
		Venetoclax		72.697,59 €
		Brexucabtagen autoleucl		272.454,43 €-272.454,59 €
		Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation		87.480,82 €-119.897,25 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation		66.415,31 €-97.093,82 €
<p>BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); r/r: rezidiert oder refraktär; R-BAC: Rituximab, Bendamustin, Cytarabin; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; R-FCM: Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; VR-CAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Pirtobrutinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Therapien hat.

Pirtobrutinib ist zum Einnehmen bestimmt. Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Pirtobrutinib einmal täglich (Quaque Die, QD). Die Tablette sollte als Ganzes geschluckt und mit einem Glas Wasser eingenommen werden, um eine gleichbleibende Wirkung zu gewährleisten. Sie kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden. Patienten sollten die Dosis jeden Tag, ungefähr zur gleichen Uhrzeit, einnehmen. Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zur unzumutbaren Toxizität fortgesetzt werden.

Die Einnahme von Pirtobrutinib sollte bis zur Erholung auf Grad 1 oder dem Ausgangszustand unterbrochen werden, wenn beim Patienten folgendes Ereignis auftritt:

- Grad 3 Neutropenie mit Fieber und/oder Infektion
- Grad 4 Neutropenie mit einer Dauer von ≥ 7 Tagen
- Grad 3 Thrombozytopenie mit Blutungen
- Grad 4 Thrombozytopenie
- Grad 3 oder 4 nicht hämatologische Toxizität

Asymptomatische Lymphozytose wird nicht als Nebenwirkung angesehen. Patienten, bei denen dieses Ereignis auftritt, sollten Pirtobrutinib weiterhin einnehmen.

Eine engmaschige klinische Überwachung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Pirtobrutinib zusammen mit Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Substraten, P-Glykoprotein (P-gp)-Substraten, Cytochrom P450 (CYP)2C19-Substraten oder CYP-3A-Substraten gegeben werden muss.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen sollte eine prophylaktische antimikrobielle Therapie in Erwägung gezogen werden. Abhängig vom Grad der Infektion und davon, ob sie zusammen mit einer Neutropenie auftritt, kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht werden. Bei Anwendung von Pirtobrutinib mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sollten Risiko und Nutzen abgewogen und eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen von Blutungen erwogen werden. Eine Dosisunterbrechung kann bei Blutungsereignissen 3. oder 4. Grades erforderlich sein.

Wenn medizinisch indiziert, sollte während der Behandlung das große Blutbild überwacht werden. Abhängig vom Grad der Zytopenie kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden; gemäß medizinischer Indikation sollte ein Elektrokardiogramm erstellt werden. Abhängig vom Grad des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein.

Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht werden und angewiesen werden, sich vor Sonneneinstrahlung zu schützen.

Patienten sollten auf ein mögliches Risiko für ein Tumorlysesyndrom untersucht und entsprechend medizinischer Indikation engmaschig überwacht werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 5 Wochen nach der letzten Pirtobrutinib-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten angewiesen werden, während der Behandlung und 3 Monate nach der letzten Pirtobrutinib-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen.