

**Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pirtobrutinib (Jaypirca®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem
Mantelzelllymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-
Inhibitor behandelt wurden*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 12.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	127
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	133
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	134
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	135
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	139
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	139
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	145
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	145
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	146
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	148
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	149
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	149
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	150
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	151

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach Ann-Arbor und nach Lugano.....	21
Tabelle 3-3: Unterschiede zwischen dem klassischen und leukämischen, nicht-nodalen MCL	23
Tabelle 3-4: Vereinfachter MCL International Prognostic Index (s-MIPI)	23
Tabelle 3-5: Kombierter Ki-67- und MCL International Prognostic Index	24
Tabelle 3-6: Anzahl der MCL-Erkrankten in Deutschland im Jahr 2019 basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht	35
Tabelle 3-7: Anzahl der inzidenten MCL-Erkrankten in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen und Geschlecht	36
Tabelle 3-8: Ermittlung der Inzidenz des MCL aus den Landeskrebsregistern.....	37
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-10: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland für die Jahre 2020 bis 2029	40
Tabelle 3-11: Prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des MCL in den Jahren 2019 bis 2024	41
Tabelle 3-12: Herleitung der GKV-Zielpopulation von Pirtobrutinib für das Jahr 2024.....	43
Tabelle 3-13: Prognostizierte Änderung der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2024 bis 2029	45
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
Tabelle 3-18: DRG-Gesamterlös der Fallpauschalen A04D und A04E	93
Tabelle 3-19: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation.....	94
Tabelle 3-20: DRG-Gesamterlös und Kosten der autologen Stammzelltransplantation.....	96
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	98
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	114
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	117

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	127
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation.	146
Tabelle 3-26: Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter besonderen Bedingungen.	148
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	150

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Entwicklung von B-Zellen und Tumorgenese beim MCL	18
Abbildung 3-2: Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie zur Behandlung des r/r MCL	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADR	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Adverse Drug Reactions)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AKT	Serin/Threonin-Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BKK	Betriebskrankenkassen
BR	Bendamustin, Rituximab
BSH	British Society for Haematology
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CCND1	Cyclin D1-Gen
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CSR	Class-Switch-Rekombination
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic acid)
DRG	Diagnosis Related Group

Abkürzung	Bedeutung
E	Extranodal
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD	Festgelegte Stichtage der Europäischen Union (European Union Reference Dates)
FB	Festbetrag
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-Versus-Host Disease)
g	Gramm
HBcAk	Hepatitis-B-Core Antikörper
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBsAg	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
Ig	Immunglobulin
IGHV	Variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region)
ITK	Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MCL	Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MIPI	MCL International Prognostic Index
MIPI-c	Combined Ki-67 Index and Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
N	Nodal (auf Lymphknoten begrenzt)
n. z.	Nicht zutreffend
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFκB	Nuclear Factor-κB
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
p.o.	Peroral
POD24	Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren (Progression of Disease within 24 months)
PRAC	Pharmakovigilanzausschuss (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
R	Rituximab
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
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risk Management Plan
r/r	Rezidiert oder refraktär
RWE	Real-World-Evidence
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)
s-MIPI	Vereinfachter MCL International Prognostic Index
SOX11	Sex Determining Region Y-Box 11
t	Translokation
TEC	Tyrosinproteinkinase
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Tumorsuppressor p53
ULN	Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)
VR-CAP	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
V(D)J	Variable, Diversifying, Joining
w&w	Beobachtendes Abwarten (watch & wait)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für Pirtobrutinib wurde bei der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) eine bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorization) gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlamentes und des Rates beantragt.

Die bedingte Zulassung von Pirtobrutinib durch die Europäische Kommission erfolgte am 30. Oktober 2023 für folgendes Anwendungsgebiet:

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte für dieses Anwendungsgebiet in einem Beratungsgespräch 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest. Auf Grundlage des Beratungsgesprächs und unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der Therapielandschaft des MCL ergibt sich die in Tabelle 3-1 dargestellte ZVT.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten haben.	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	vorherigen Therapien und des Allgemeinzustandes^b, unter Auswahl von: • <i>Brexucabtagen autoleucel</i>, • <i>Venetoclax</i>, • Temsirolimus, • Ibrutinib, • BR (Bendamustin, Rituximab)^c, • R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)^c, • VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)^c, • R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)^c, • R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)^c, • R-Cb (Rituximab, Chlorambucil)^c, • Bortezomib ± Rituximab^c, • Lenalidomid ± Rituximab^c, • Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und • Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.
BR: Bendamustin, Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); R-BAC: Rituximab, Bendamustin, Cytarabin; R-Cb: Rituximab, Chlorambucil; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; VR-CAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Vom G-BA vorgegebene ZVT plus Ergänzungen (in <i>kursiv</i>) basierend auf dem aktuellen Stand der Therapielandschaft des MCL und Anpassungen basierend auf den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung für <i>Brexucabtagen autoleucel</i> (2). b: Unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und Organfunktion. c: Im Anschluss an die Rituximab-haltigen Kombinationstherapien kann ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden.	

Im Beratungsgespräch wurde seitens des G-BA darauf hingewiesen, dass nicht alle genannten Komparatoren für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt werden müssen, es müsse jedoch eine Auswahl in Betracht gezogen werden. Die Auswahl solle dem Versorgungskontext entsprechen und eine adäquate Therapie für einen Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet ermöglichen (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand zwischen Lilly und dem G-BA am 28. Juli 2021 ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2021-B-150). Die Ergebnisse dieses Beratungsgesprächs wurden vom G-BA in der finalen Niederschrift vom 19. Oktober 2021 festgehalten (3).

Ein Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung potenziell geeigneter Komparatoren im Anwendungsgebiet. In der Niederschrift wird ausgeführt, dass die Evidenz diesbezüglich im vorliegenden Anwendungsgebiet äußerst limitiert sei. Neben der Leitlinie der British Society for Haematology (BSH) zieht der G-BA die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) heran. Außerdem bezieht sich der G-BA auf eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Es wird in der Niederschrift hervorgehoben, dass es für die vorliegende Therapiesituation keinen einheitlichen Behandlungsstandard gibt. Vielmehr wird auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, die insbesondere das Ansprechen und die Dauer der Remission unter den vorangegangenen Therapien sowie den Allgemeinzustand der Patienten berücksichtigen soll.

Der G-BA definierte die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt: „Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation“ und benennt verschiedene Therapieoptionen, die im Rahmen einer klinischen Studie für die patientenindividuelle Therapie als geeignete Komparatoren erachtet werden (3).

Die Therapielandschaft des MCL hat sich seit 2021 verändert und neue Therapieoptionen sind hinzugekommen. Zudem liefern die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Brexucabtagen autoleucel (2) neue Erkenntnisse zu den geeigneten Komparatoren für Pirtobrutinib in der Indikation MCL. Daher erfolgte durch Lilly eine Anpassung der ZVT, um diese beiden Umstände mit zu berücksichtigen (siehe Tabelle 3-1). Details dazu finden sich im folgenden Abschnitt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Lilly passt die vom G-BA festgelegte ZVT basierend auf dem aktuellen Stand der Therapielandschaft des MCL und auf den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Brexucabtagen autoleucel wie folgt an:

In der vorliegenden Therapiesituation kommt nach aktuellem Stand der Leitlinien auch eine Behandlung mit chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zellen (Brexucabtagen autoleucel) sowie dem B-Cell Lymphoma 2 (BCL-2)-Inhibitor Venetoclax infrage (4). Die CAR-T-Zelltherapie Brexucabtagen autoleucel wurde im Jahr 2020 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTKi einschließen, zugelassen (5). Da zum Zeitpunkt der Bestimmung der ZVT die Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel noch nicht abgeschlossen war, erachtete der G-BA den klinischen Stellenwert dieser Therapieoption als noch nicht abschließend bewertbar, weshalb Brexucabtagen autoleucel nicht als geeigneter Komparator betrachtet wurde (3). In dem inzwischen abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurde Brexucabtagen autoleucel ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt (6) und die Therapie wird gemäß der aktuellen deutschen Onkopedia-Leitlinie der DGHO zur Behandlung des r/r MCL nach Vortherapie mit einem BTKi ausdrücklich empfohlen. Der Stellenwert der Therapie mit Brexucabtagen autoleucel im klinischen Versorgungsalltag in Deutschland zeigt sich durch deren Einsatz in mehreren deutschen Zentren – sowohl im Rahmen klinischer Studien, als auch darüber hinaus (7-9). Auch Fälle von wiederholter Anwendung von Brexucabtagen autoleucel wurden berichtet (7). Zudem belegt eine aktuelle retrospektive Studie des europäischen MCL (EMCL)-Registers, welche erwachsene MCL-Patienten mit einer BTKi-Therapie sowie einer Post-BTKi-Antikrebstherapie einschloss, dass die CAR-T-Zell-Therapie einen Bestandteil der Therapielandschaft des MCL darstellt. Von den insgesamt 72 MCL-Patienten erhielten 32 (44,4%) im Laufe ihrer Erkrankung eine CAR-T-Zell-Therapie, die meisten davon in der dritten Therapielinie (22,2%) (10). Aus diesen Gründen wird Brexucabtagen autoleucel als geeigneter Komparator im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib erachtet.

Der BCL-2-Inhibitor Venetoclax ist zwar zur Behandlung des MCL bisher nicht zugelassen, wird jedoch gemäß der aktuellen Onkopedia-Leitlinie ebenfalls zur Therapie des r/r MCL nach einer Vortherapie mit Ibrutinib empfohlen (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Darüber hinaus erachtete der G-BA Venetoclax als geeigneten Komparator in seinem Beschluss bezüglich der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Brexucabtagen autoleucel in der Indikation r/r MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTKi einschließen (2). Daher ist Venetoclax als Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie und damit der ZVT in der vorliegenden Indikation zu betrachten.

Zudem erachtet Lilly, entsprechend den Empfehlungen der aktuellen Onkopedia-Leitlinie der DGHO, eine Chemotherapie (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison [R-CHOP]/Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin [R-DHAP]) gefolgt von allogener oder autologer Stammzelltransplantation als Teil einer patientenindividuellen Therapie für Patienten mit r/r MCL nach Vortherapie mit einem BTKi. Konkret ist gemäß Leitlinienempfehlung die autologe Stammzelltransplantation eine Option

bei fitten Patienten im ersten Rezidiv, die nicht bereits in der Erstlinientherapie eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben. Die allogene Stammzelltransplantation kommt insbesondere für jüngere Patienten nach Versagen unter einem BTKi und einer CAR-T-Zelltherapie infrage (4). Wie aus dem Beschluss des G-BA bezüglich der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Brexucabtagen autoleucel hervorgeht, erachtet der G-BA die Chemotherapie gefolgt von allogener oder autologer Stammzelltransplantation als geeigneten Komparator in der Indikation r/r MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTKi einschließen (2). Daher ist aus Sicht von Lilly die Chemotherapie gefolgt von allogener oder autologer Stammzelltransplantation auch in der vorliegenden Indikation, d. h. für Patienten mit r/r MCL nach mindestens einer Vortherapie mit einem BTKi, als explizite Behandlungsoption im Rahmen der ZVT zu betrachten.

Zusätzlich zu den in Tabelle 3-1 genannten Komparatoren definierte der G-BA auch das Immunchemotherapie-Regime R-CHOP/R-DHAP als ZVT-Option im vorliegenden Anwendungsgebiet (3). Gemäß aktueller Leitlinienempfehlung kommt dieses Regime jedoch vor allem als Induktionstherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, in der Erstlinienbehandlung des MCL zum Einsatz (4). Im Beschluss des G-BA bezüglich der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Brexucabtagen autoleucel in der Indikation r/r MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTKi einschließen, wurde R-CHOP/R-DHAP entsprechend nicht als geeigneter Komparator definiert (2). Daher ist R-CHOP/R-DHAP aus Sicht von Lilly nach derzeitigem Stand kein Bestandteil mehr einer patientenindividuellen Therapie in der vorliegenden Indikation.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden den Fachinformationen für Pirtobrutinib und Brexucabtagen autoleucel (1, 5), der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA vom 28. Juli 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-150) (3), dem Nutzenbewertungsbeschluss sowie dem Beschluss des G-BA bezüglich der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Brexucabtagen autoleucel (2, 6) und der aktuellen deutschen Onkopedia-Leitlinie entnommen (4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: Oktober 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom). Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung. 2021-B-150: Pirtobrutinib zur Behandlung des Mantelzelllymphoms. 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 02.07.2024]
5. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: April 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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.
7. Aydilek E, Klein-Scory S, Thomson J, Nilius-Eliliwi V, Vangala D, Schroers R, et al. Repeated Infusions of Brexucabtagene-autoleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Hemasphere*. 2023;7(9):e949.
8. Panagiota V, Kerschbaum JF, Penack O, Stein CM, Arends CM, Koenecke C, et al. Clinical Implications and Dynamics of Clonal Hematopoiesis in Anti-CD19 CAR T-cell Treated Patients. *Hemasphere*. 2023;7(10):e957.
9. Albinger N, Hartmann J, Ullrich E. Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany. *Gene Ther*. 2021;28(9):513-27.
10. Heß G, Ohler A. Secondary data analysis of the EMCL registry to evaluate characteristics, treatment patterns and outcomes of BTKi pre-treated MCL patients. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Das MCL ist eine seltene B-Zell-Neoplasie mit einem breiten Spektrum klinischer, pathologischer und biologischer Eigenschaften. Es lässt sich der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) zuordnen (1-4). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 65 Jahren. Männer sind mehr als dreimal häufiger betroffen als Frauen (5).

In der überwiegenden Mehrheit (70 bis 90%) ist ein aggressiver klinischer Verlauf der Erkrankung bei den betroffenen Patienten zu beobachten; die Prognose ist insgesamt ungünstig (1, 6). Die mediane Überlebenszeit beträgt zwischen drei und fünf Jahren, wobei erhebliche Unterschiede in Abhängigkeit der Art und Anzahl der Vortherapien und zwischen verschiedenen Risikogruppen bestehen (7).

Auch wenn der Großteil der betroffenen Patienten zumeist gut auf eine Erstlinientherapie anspricht, ist die Ansprechdauer häufig kurz und es treten rasch Rezidive auf (7). Bei refraktären Patienten wird die Ansprechdauer mit jeder Folgetherapie kürzer (8). Bislang existiert kein einheitlicher Standard für die Behandlung von Patienten mit r/r MCL, die bereits eine Therapie mit einem kovalenten BTKi erhalten haben (9).

Mit Pirtobrutinib steht nun der erste hochselektive, nicht-kovalente BTKi zur Verfügung, der auch nach Versagen auf kovalente BTKi, wie Ibrutinib, eine anhaltende anti-Tumor-Aktivität aufweist und durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil gekennzeichnet ist.

Pathogenese des Mantelzelllymphoms und Rolle der Bruton-Tyrosinkinase

Pathogenese des Mantelzelllymphoms

Die Entwicklung des MCL lässt sich auf ein komplexes, pathologisches Zusammenspiel zellulärer Prozesse und dem Mikromilieu des Lymphknotengewebes zurückführen. Die Tumorgenese des MCL nimmt ihren Ursprung in den unreifen Prä-B-Zellen des Knochenmarks. Hier wird als initiales Mutationsereignis eine chromosomale Translokation (t) zwischen dem Immunglobulin (Ig)-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14q32 und dem Cyclin D1-Gen (CCND1) auf Chromosom 11q13 vermutet (t(11;14)(q13;q32)). Die Translokation führt zu einer konstitutiven Überexpression von Cyclin D1, was maßgeblich zu

einer unkontrollierten Zellproliferation beiträgt (1, 10). Im Verlauf der weiteren B-Zell-Reifung kolonisieren naive B-Zellen, welche die Translokation t(11;14) aufweisen, die Mantelzone eines Lymphfollikels und bilden dort zunächst In-situ-Läsionen – also auf die Ursprungsregion begrenzte Ansammlungen der mutierten B-Zellen (Abbildung 3-1) (10).

Bei 80% der Patienten mit MCL kommt es zur Akkumulation weiterer Mutationen in den transformierten Zellen, welche u. a. eine Beeinträchtigung der Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic acid, DNA)-Reparatur und Inhibition der Apoptose bewirken. Neben der Translokation t(11;14) sind sehr häufig Mutationen in den Genen für Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), Cyclin D1 und den Tumorsuppressor p53 (TP53) nachweisbar (3). Zusätzlich ist eine hohe Sex Determining Region Y-Box 11 (SOX11)-Expression typisch für das genetische Profil des MCL. Letztlich führen die (epi-)genetischen Veränderungen und die damit assoziierte genetische Instabilität zur Entstehung und Expansion maligner Tumorzellen, die den reifen B-Zellen der Mantelzone morphologisch ähnlich sind (11, 12).

Sonstige Faktoren, die die Entstehung und Expansion eines MCL begünstigen können, sind eine Medikamenten-induzierte Immunsuppression, virale Infektionen, inflammatorische und Autoimmunerkrankungen sowie eine familiäre Krankheitsvorgeschichte (1, 13).

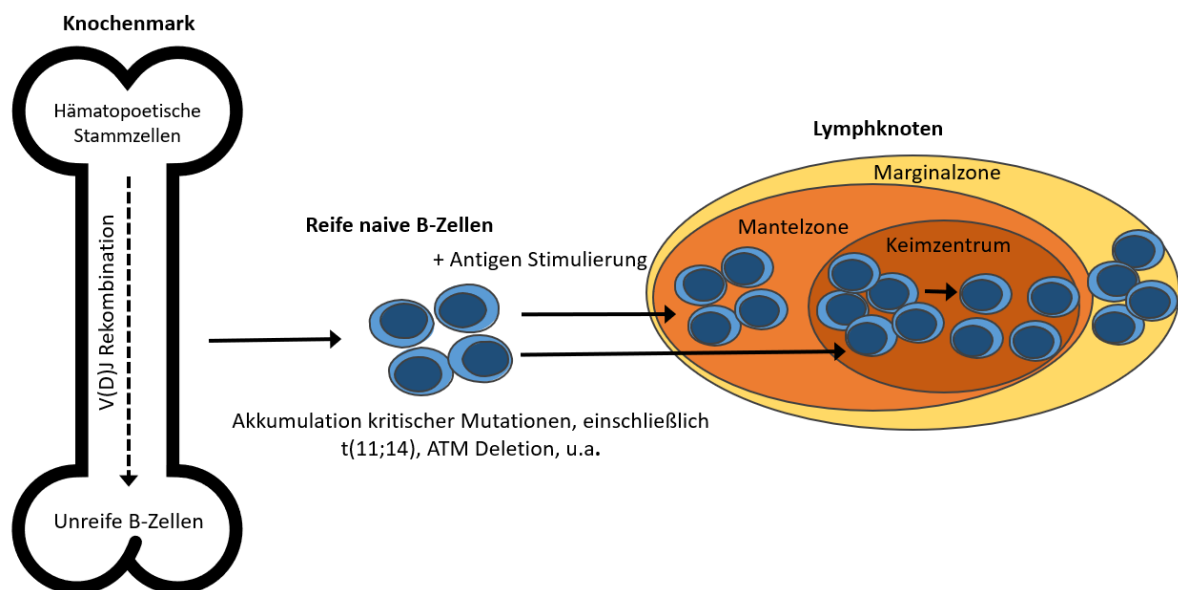


Abbildung 3-1: Entwicklung von B-Zellen und Tumorgenese beim MCL

ATM: Ataxia Teleangiectasia Mutated; CSR: Class-Switch-Rekombination; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); V(D)J: Variable, Diversifying, Joining

Vorläufer-B-Zellen durchlaufen im Knochenmark eine V(D)J-Rekombination bevor sie das Knochenmark verlassen. Nach Antigenstimulation durchlaufen reife B-Zellen im Keimzentrum der Lymphknoten eine somatische Hypermutation und eine Class-Switch-Rekombination (CSR), bevor sie sich schließlich in Plasma- oder Gedächtnis-B-Zellen differenzieren. Bei der Tumorgenese des MCL akkumulieren schrittweise verschiedene Mutationen, die schließlich ein unkontrolliertes Wachstum der B-Zellen in der Mantelzone der Lymphknoten bewirken.

Quelle: Modifiziert nach (11)

B-Zellrezeptor-Signalweg und Rolle der Bruton-Tyrosinkinase

Der B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor, BCR)-Signalweg, der die BTK als wichtige Komponente enthält, ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Neoplasien, einschließlich des MCL involviert. In B-Zellen ist das Signalmolekül BTK für die intrazelluläre Vermittlung des BCR-Signalwegs von essenzieller Bedeutung, da sie entscheidend auf die Reifung, Proliferation, das Überleben und die Differenzierung von B-Zellen wirkt (14, 15). Eine Überaktivierung des BCR-Signalwegs resultiert in einer erhöhten Vermehrung von funktionsgestörten B-Zellen und kann sich schließlich in der Entstehung verschiedener B-Zell-Malignome manifestieren (11). Die Unterbrechung des BCR-Signalweges mittels pharmakologischer Inhibition der BTK ist ein erfolgreicher und zwischenzeitlich etablierter therapeutischer Ansatz zur Behandlung von B-Zell-Neoplasien (16).

In der Inhibition der BTK wird zwischen nicht-kovalent und kovalent bindenden BTKi unterschieden. Kovalent bindende BTKi, wie Ibrutinib, gehen eine kovalente, also irreversible Bindung mit dem konservierten Cystein 481-Aminosäurerest der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der BTK ein. Mutationen der BTK, wie z. B. der Austausch des Cysteins 481 durch Serin, Arginin, Phenylalanin oder Tyrosin, führen zu einem Verlust der Wirksamkeit der kovalent bindenden BTKi. Dies kann zur Resistenzentwicklung und in weiterer Folge zur Entstehung eines Rezidivs führen (17). Darüber hinaus weisen MCL-Patienten häufig primäre Resistenzen auf und sprechen bereits initial nicht auf die Therapie mit kovalenten BTKi an. So wurde eine primäre Resistenz gegenüber Ibrutinib bei 32% der Patienten mit MCL festgestellt (18).

Pirtobrutinib unterscheidet sich von den kovalent bindenden BTKi durch die nicht-kovalente (reversible) Bindung an die BTK, die hohe Selektivität sowie eine vorteilhafte Absorption, Distribution, Metabolisierung sowie Exkretion (15). Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (z. B. Ibrutinib) und nicht-kovalenten BTKi (Pirtobrutinib) nach Progress oder Therapieabbruch aufgrund von inakzeptabler Toxizität ermöglicht wird. In einer Patientenpopulation mit stark limitierten und unzureichenden Therapieoptionen und ohne Standardtherapie stellt Pirtobrutinib somit eine notwendige und vielversprechende Weiterentwicklung in der Therapielandschaft dar.

Für Details zur Pharmakologie von Pirtobrutinib und zur Biologie des BCR und der BTK, siehe Modul 2.

Klinische Manifestation, krankheitsspezifische Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität***Klinische Manifestation und Symptomatik***

In der Frühphase verläuft das MCL oft asymptomatisch. Bei der Erstdiagnose stellen sich die meisten Patienten bereits mit einer generalisierten Manifestation des Lymphoms im Stadium III bis IV nach Ann-Arbor vor und weisen eine fortgeschrittene Erkrankung auf (zu Details der Diagnosestellung und Klassifikation, siehe Tabelle 3-2) (6).

Klinisch manifestiert sich das MCL am häufigsten durch eine Vergrößerung der Lymphknoten (Lymphadenopathie) und etwas seltener der Milz (Splenomegalie). Häufig zeigt sich eine extranodale Dissemination (90%), vorrangig ins Knochenmark (> 60%), teilweise mit Ausschwemmung ins periphere Blut (50%). Aber auch andere Organsysteme wie Leber (25%) und Gastrointestinaltrakt (20 bis 60%) können betroffen sein (6, 12, 19). In seltenen Fällen, vor allem bei der blastoiden Variante des MCL, ist auch das zentrale Nervensystem befallen (20). Des Weiteren besteht bei Patienten mit MCL ein höheres Risiko für die Entstehung weiterer primärer Krebserkrankungen wie Melanome, Schilddrüsenkarzinome, nicht-epitheliale Hauttumore, eine chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) bzw. ein kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma; SLL) und anderer hämatologischer Malignome (1).

Das MCL geht häufig mit einer B-Symptomatik einher (21). Diese ist gekennzeichnet durch einen Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten, Nachtschweiß und Fieber über 38 °C (Symptomatik jeweils nicht anderweitig erklärbar). Weitere Symptome des MCL sind Fatigue, Leistungsminderung, Übelkeit und Erbrechen, Leber- und Milzvergrößerung mit Unterbauchschmerzen und Infektionen (13).

Lebensqualität

Bislang liegen nur wenige publizierte Studien zur Lebensqualität von Patienten mit MCL vor. In Bezug auf das MCL konnte gezeigt werden, dass sich sowohl die Krebserkrankung selbst als auch die Krebsbehandlung während der aktiven Erkrankung und auch langfristig auf die Lebensqualität der Patienten negativ auswirken (22). Das Erreichen einer therapiefreien Zeit wird in anderen onkologischen Erkrankungen von Patienten als große Erleichterung empfunden, sodass der langfristige Therapieerfolg die Lebensqualität der Patienten unmittelbar beeinflusst. Patienten in Remission belastet die konstante Sorge, ein Rezidiv zu erleiden, was zur Folge hat, dass einige Patienten eine zusätzliche psychoonkologische Betreuung zum Umgang mit der Sorge vor Rezidiven benötigen (23).

Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

Bestandteile der Diagnostik

Die Diagnostik des MCL basiert auf der histologischen Untersuchung einer Biopsie der betroffenen Lymphknoten. Beim seltener auftretenden leukämischen MCL erfolgt zusätzlich eine durchflusszytometrische Diagnostik aus dem peripheren Blut oder Knochenmark (5, 20).

Bei Patienten mit MCL weisen die meisten Tumorzellen in der Histologie eine charakteristische Morphologie kleiner bis mittelgroßer Zellen mit schmalen Zytoplasma, unregelmäßig gekerbtem Zellkern und kompaktem Chromatin auf (5). Die Tumorzellen können jedoch ein breites Spektrum an morphologischen Varianten aufweisen, darunter kleinzellige, marginalzonenähnliche, pleomorphe oder blastoide Zellen (20). Das Auftreten pleomorpher oder blastoider Varianten ist hierbei mit einer schlechteren Prognose des MCL assoziiert (6, 24, 25).

Um das MCL von anderen Lymphom-Entitäten abzugrenzen, ist zudem ein immunhistochemischer Nachweis der Cyclin-D1-Überexpression oder ein Nachweis der Translokation t(11;14) mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) erforderlich. In den seltenen Fällen eines negativen Befundes in der Immunhistochemie/FISH, kann der Nachweis einer erhöhten SOX11-Expression für die Diagnostik wegweisend sein. Außerdem umfasst die Diagnostik eine Charakterisierung des Immunphänotyps (Cluster of Differentiation [CD]5+, CD19/20+) sowie die Immunhistochemie des Proliferationsmarkers Ki-67. Zusätzlich wird die Bestimmung des TP53-Mutationsstatus mittels DNA-Sequenzierung empfohlen (5, 20). Die Ki-67-Expression und TP53 sind wichtige prognostische Marker für den Verlauf der Erkrankung (weitere Details im Kapitel Prognostische Faktoren

Weitere, im Rahmen der Diagnostik durchgeführte Untersuchungen beinhalten u. a. eine ausführliche Anamnese mit Erfassung von B-Symptomen, ein Differentialblutbild, eine Hepatitis- und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Serologie, Knochenmarkzytologie und -histologie sowie eine Computertomographie von Hals, Thorax und Abdomen. Abhängig von der geplanten Therapie müssen die Lungenfunktion überprüft (Hochdosis-Konsolidierung) oder Untersuchungen des Herzens durchgeführt werden (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison [CHOP], Ibrutinib) (5).

Stadieneinteilung

Für die Klassifizierung maligner Lymphome hinsichtlich ihrer Ausbreitung wurde zum einen die Ann-Arbor-, und zum anderen die Lugano-Klassifikation eingeführt (Tabelle 3-2). Beide Klassifikationen berücksichtigen jeweils die Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen und unterteilen die Stadien nach dem Ausbreitungsmuster. Neben dem Lymphknotenbefall werden auch nicht-lymphatische Manifestationen und die B-Symptomatik erfasst (5, 20, 26).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach Ann-Arbor und nach Lugano

Merkmale nach Ann-Arbor	Merkmale nach Lugano	Stadium ^a
Befall einer einzigsten Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)	Eine Lymphknotenregion (I/N) oder extranodale Lokalisation (I/E) betroffen	I
Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)	Zwei oder mehr Lymphknotenregionen (II/N) oder extranodale Lokalisationen (II/E) auf einer Seite des Zwerchfells betroffen	II
Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)	Lymphknotenregionen oder lymphoide Strukturen (z. B. Thymus, Waldeyerscher Rachenring) auf beiden Seiten des Zwerchfells betroffen	III

Merkmal nach Ann-Arbor	Merkmal nach Lugano	Stadium ^a
Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten, allein oder gemeinsam	-	III ₁
Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam	-	III ₂
Disseminierter Befall eines oder mehrerer extra-lymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten	Diffuse oder disseminierte Beteiligung extralymphatischer Organe	IV
E: Extranodale Ausbreitung oder isolierte einzelne extranodale Manifestation; N: Nodal (auf Lymphknoten begrenzt) a: Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen bzw. „B“ bei Vorliegen von: - nicht erklärbares Fieber > 38 °C - nicht erklärbares Nachtschweiß (mit Kleiderwechsel) - nicht erklärbarer Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten) Quelle: (5, 27)		

Klassisches versus leukämisches Mantelzelllymphom

Innerhalb des MCL wird am häufigsten die klassische, nodale Variante beobachtet (70 bis 90% der Fälle). Diese Variante zeigt den für das MCL typischen aggressiven Krankheitsverlauf mit nodaler sowie häufig auch extranodaler Beteiligung. Molekulargenetisch und immunohistochemisch ist das klassische MCL gekennzeichnet durch einen Wildtyp-Status der variablen Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV) und eine SOX11-Expression. Für die aggressiven Formen des MCL (pleomorphe und blastoide Variante) kommen zusätzlich ein hoher Ki-67-Index und Mutationen in den Genen CCND1, NOTCH1, TP53, SPEN, SMARCA4, RANBP2, KMT2C, NOTCH2, NOTCH3 oder NSD2 hinzu (28).

In der von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) aktualisierten Klassifikation des MCL wird neben dieser klassischen Variante eine wesentlich seltenere Variante (10 bis 20% der Fälle), das leukämische, nicht-nodale MCL beschrieben. Klinisch ist die nicht-nodale Variante durch einen schleichenden, indolenten Krankheitsverlauf charakterisiert, bei gleichzeitiger Beteiligung des peripheren Blutes, des Knochenmarks und der Milz. Sie zeichnet sich durch eine fehlende SOX11-Expression und einen hypermutierten Schwerkettenloкус aus (Tabelle 3-3) (1, 6, 24). In manchen Fällen kann die klassische Variante in die leukämische, nicht-nodale Variante übergehen (29, 30).

Tabelle 3-3: Unterschiede zwischen dem klassischen und leukämischen, nicht-nodalen MCL

Faktor	Klassisches MCL	Leukämisches, nicht-nodales MCL
Mutierter IGHV-Status	Seltener	Häufiger
Beteiligung des Knochenmarks	Seltener	Häufiger
LDH	Hoch	Gering
Schlechter ECOG-PS (> 1)	Häufig	Selten
Ig Leichtkettenrestriktion	Lambda	Kappa
Proliferationsrate	Hoch	Gering
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Ig: Immunglobulin; IGHV: Variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region); LDH: Laktat-Dehydrogenase; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma) Quelle: (31)		

Prognostische Faktoren

Für das MCL wurden zahlreiche Faktoren identifiziert, die eine Abschätzung der Prognose hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit ermöglichen. Zu diesen Faktoren zählen demografische und klinische Parameter (abgebildet z. B. im MCL International Prognostic Index [MIPI]), der MCL-Subtyp (klassisch versus leukämisch) sowie histologische (z. B. Ki-67- und SOX11-Immunhistochemie) und genetische Parameter (z. B. Ig-Mutationsstatus, TP53-Deletionsstatus) (1, 6, 32).

Der MIPI wurde spezifisch für das MCL entwickelt und stellt einen validierten klinischen Index dar, der eine Stratifizierung in die folgenden drei Risikogruppen erlaubt: niedriges, mittleres und hohes Risiko. In den Index fließen Alter, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Spiegel und Leukozytenzahl ein (32). Eine vereinfachte Version des MIPI mit hoher Konkordanz zum ursprünglichen Score ist in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Vereinfachter MCL International Prognostic Index (s-MIPI)

Punkte	Alter (Jahre)	ECOG-PS	LDH/ULN ^a	Leukozytenzahl (10 ⁹ /L)
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6,700
1	50-59	-	0,67-0,99	6,700-9,999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	1,000-14,999
3	≥ 70	-	≥ 1,5000	≥ 15,000
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; s-MIPI: Vereinfachter MCL International Prognostic Index; ULN: Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal) a: LDH-Wert im Verhältnis zum ULN Quelle: (32)				

Für jeden prognostischen Faktor des vereinfachten MCL International Prognostic Index (s-MIPI) werden zwischen 0 und 3 Punkten vergeben, wobei nach Aufsummierung eine

Maximalpunktzahl von 11 Punkten erreicht werden kann. Ein niedriges Risiko wird durch 0 bis 3 Punkte angezeigt, ein intermediäres Risiko durch 4 bis 5 Punkte, und ein hohes Risiko durch 6 bis 11 Punkte (32). Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Gruppe der Patienten mit niedrigem Risiko, mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 60%, nicht erreicht, während es in der Gruppe mit intermediärem Risiko 51 Monate und in der Hochrisikogruppe 29 Monate betrug (32). Der MIPI ist eine validierte prognostische Größe und erlaubt Aussagen über das Gesamtüberleben der Patienten. Anhand des MIPI können jedoch keine prädiktiven Aussagen zum Therapieansprechen oder zum progressionsfreien Überleben der Patienten getroffen werden (33).

Der wichtigste, nicht klinische prognostische Faktor für Patienten mit MCL ist der Proliferationsmarker Ki-67. Ein Ki-67-Index von $\geq 30\%$ (entsprechend teilungsaktiven Zellen im betrachteten Gewebeausschnitt) korreliert in klinischen Studien mit einer kürzeren Überlebenszeit (6).

Tabelle 3-5: Kombiniertes Ki-67- und MCL International Prognostic Index

MIPI-c-Risikogruppe	MIPI-Risikogruppe	Ki-67-Index
Niedrig	Niedrig	$< 30\%$
Intermediär-niedrig	Niedrig	$\geq 30\%$
Intermediär-niedrig	Intermediär	$< 30\%$
Intermediär-hoch	Intermediär	$\geq 30\%$
Intermediär-hoch	Hoch	$< 30\%$
Hoch	Hoch	$\geq 30\%$
MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; MIPI-c: Combined Ki-67 Index and Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index Quelle: (34)		

Die Kombination aus MIPI und Ki-67-Index (Combined Ki-67 Index and Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI-c) ermöglicht eine noch zuverlässigere Vorhersage des individuellen Risikos für den einzelnen Patienten als die beiden Prognoseindices für sich genommen. Anhand des MIPI-c werden vier prognostische Gruppen unterschieden: Patienten mit niedrigem, intermediär-niedrigem, intermediär-hohem und hohem Risiko (Tabelle 3-5) (34).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen eines biologischen Hochrisikoprofils, definiert durch eine blastoide Morphologie, einen Ki-67-Index $\geq 30\%$ und eine TP53-Mutation, signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist (6, 35).

Zielpopulation gemäß Label

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r MCL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden. Die Zielpopulation von Pirtobrutinib umfasst daher alle mit einem BTKi vorbehandelten erwachsenen Patienten mit r/r MCL.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie des Mantelzelllymphoms

Allgemein

Empfehlungen zur Behandlung des MCL finden sich in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien, darunter in der deutschen Onkopedia-Leitlinie, herausgegeben von der DGHO (5), in der britischen Leitlinie erstellt von der BSH (36), in der europäischen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) (20) und in der US-amerikanischen Leitlinie des NCCN (37). Die Empfehlungen der Leitlinien unterscheiden sich teilweise, was u. a. auf die dynamische Entwicklung der Therapielandschaft des MCL in den letzten Jahren und die unterschiedlichen Veröffentlichungszeitpunkte der jeweiligen Leitlinien zurückzuführen ist.

Generell richtet sich die Wahl der Therapie nach der Symptomatik, dem Alter und Allgemeinzustand der Patienten, der Anzahl und Art der Vortherapien, sowie dem Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (5, 36).

Aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und Aktualität werden im Folgenden die Therapieempfehlungen basierend auf der Onkopedia-Leitlinie der DGHO beschrieben. Ergänzend wird die aktuelle Leitlinie der BSH dargestellt. Da die europäische Leitlinie der ESMO aus dem Jahr 2017 einige neue Therapieoptionen noch nicht beinhaltet, wird diese nicht zur Beschreibung des Therapiealgorithmus herangezogen.

Bedeutung der Stammzelltransplantation in der Therapie des MCL

Sowohl die autologe als auch die allogene Stammzelltransplantation sind nach wie vor wesentliche Bestandteile der Therapieempfehlungen zur Behandlung des MCL. Für jüngere Patienten (≤ 65 Jahre) mit gutem Allgemeinzustand ist die Hochdosismethotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation der derzeitige Behandlungsstandard in der MCL-Erstlinientherapie (5, 36). Sofern eine autologe Stammzelltransplantation nicht bereits in der ersten Therapielinie durchgeführt wurde, bleibt diese weiterhin eine Therapieoption für Patienten mit Rezidiv (5). Eine Transplantation von allogenen Stammzellen kann insbesondere bei jüngeren Patienten nach Versagen unter einem BTKi und einer CAR-T-Zell-Therapie erwogen werden (5).

Für ältere Patienten oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand kommt die Stammzelltransplantation aufgrund der starken unerwünschten Ereignisse der vorangehenden intensiven Chemotherapie in der Regel nicht infrage (5, 36). Die Anwendbarkeit der allogenen

Stammzelltransplantation wird außerdem durch das Risiko einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease; GvHD) sowie der Notwendigkeit, einen passenden Spender zu finden, eingeschränkt (9, 38).

Zusammenfassend führt die Hochdosistherapie gefolgt von einer Stammzelltransplantation zwar zu einem verbesserten Ansprechen und einer Steigerung der Überlebensrate der Patienten, aber kommt für die Mehrheit der neu diagnostizierten Patienten aufgrund des Alters und Allgemeinzustand nicht infrage (5, 39).

Erstlinientherapie

Für einen kleinen Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose ein limitiertes Krankheitsstadium (I bis II) mit geringer Tumorlast aufweisen, kann eine verkürzte Immunchemotherapie mit konsolidierender Strahlentherapie oder eine alleinige Strahlentherapie erwogen werden (5, 36). Im Falle eines asymptomatischen, indolenten Krankheitsverlaufs mit geringer Tumorlast oder einem günstigen biologischen Risikoprofil kann zunächst auch eine abwartende Strategie („watch & wait“) unter engmaschiger Beobachtung infrage kommen (5).

Für die Mehrheit der MCL-Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (III bis IV) bzw. bei Vorliegen von Symptomen oder einer hohen Tumorlast stehen abhängig vom Alter und Allgemeinzustand verschiedene Immunchemotherapie-Regime (z. B. Rituximab, Bendamustin, Cytarabin [R-BAC], Bendamustin, Rituximab [BR] +/- Ibrutinib, R-CHOP, R-DHAP, Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison [VR-CAP]) zur Verfügung. Jüngere Patienten (≤ 65 Jahre) mit gutem Allgemeinzustand können von einer Cytarabin-haltigen Induktionstherapie (z. B. R-CHOP-I, R-DHAP) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation profitieren (5, 36). Bei Erreichen eines vollständigen oder partiellen Ansprechens nach autologer Stammzelltransplantation oder Immunchemotherapie wird, unabhängig vom Alter der Patienten, eine Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen (5, 36). Zusätzlich kann für jüngere Patienten (≤ 65 Jahre) mit gutem Allgemeinzustand die Gabe von Ibrutinib (off-label) während der Induktion (mit R-CHOP) und in der Erhaltungstherapie in Kombination mit Rituximab erwogen werden (5).

Das Ziel der Erstlinientherapie des MCL ist das Erreichen einer Langzeitremission mit Verlängerung der Überlebenszeit (5). Auch wenn die initialen Ansprechraten hoch sind, ist die Remission häufig von kurzer Dauer, und die meisten Patienten erfahren früher oder später ein Rezidiv (7).

Therapie des rezidierten oder refraktären (r/r) Mantelzelllymphoms

Die Behandlung von Patienten mit r/r MCL stellt mit jeder weiteren Therapielinie eine zunehmende Herausforderung dar. Die Wahl der Therapie ist patientenindividuell in Abhängigkeit von der Art der Vortherapie, der Ansprechdauer und vom Allgemeinzustand der Patienten zu treffen; es existiert derzeit kein einheitlicher Behandlungsalgorithmus (Abbildung 3-2).

Für Patienten, die nicht bereits zuvor mit Ibrutinib behandelt wurden, ist Ibrutinib die Therapie der Wahl, insbesondere bei frührezidiven Patienten (Rezidiv innerhalb von zwei Jahren). Im Spätrezidiv (Rezidiv nach ≥ 2 Jahren) kommt neben Ibrutinib auch eine Immunchemotherapie infrage, wobei sich die Wahl des Schemas insbesondere nach der Vortherapie richtet (5).

Patienten mit Spätrezidiv (Rezidiv nach ≥ 2 Jahren) nach einem BTKi können von einer erneuten Behandlung mit Ibrutinib profitieren. Weitere Therapieoptionen für Ibrutinib-vorbehandelte Patienten umfassen – sowohl im Früh- als auch Spätrezidiv – die CAR-T-Zell-Therapie Brexucabtagen autoleucel, den nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib und den BCL-2-Inhibitor Venetoclax. Darüber hinaus kann eine Immunchemotherapie für spätrezidive Patienten nach einer Ibrutinib-Vortherapie erwogen werden, sowie Lenalidomid – entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab – für Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung (Abbildung 3-2). Bei gutem Allgemeinzustand kommt auch für Patienten im ersten Rezidiv eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation infrage, sofern diese nicht bereits in der ersten Therapielinie zum Einsatz kam. Eine Transplantation von allogenen Stammzellen kann insbesondere bei jüngeren Patienten nach Versagen unter einem BTKi und einer CAR-T-Zelltherapie erwogen werden (5).

Auch die BSH empfiehlt kovalente BTKi als Standardtherapie des r/r MCL, wobei keine Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiven erfolgt. Im Unterschied zur deutschen Onkopedia-Leitlinie sollte zudem neben Ibrutinib auch der Einsatz von BTKi der zweiten Generation (Acalabrutinib und Zanubrutinib), unter Berücksichtigung des spezifischen Toxizitätsprofils des jeweiligen Wirkstoffs, erwogen werden (36). Für BTKi-vorbehandelte Patienten kommt gemäß den Empfehlungen der BSH die Immunchemotherapie und CAR-T-Zell-Therapie infrage. Bei Versagen von oder Nichteignung für eine CAR-T-Zell-Therapie gibt es derzeit keine Standardtherapie. In dieser Situation kann unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren eine Behandlung mit Pirtobrutinib oder eine Immunchemotherapie erwogen werden (36).

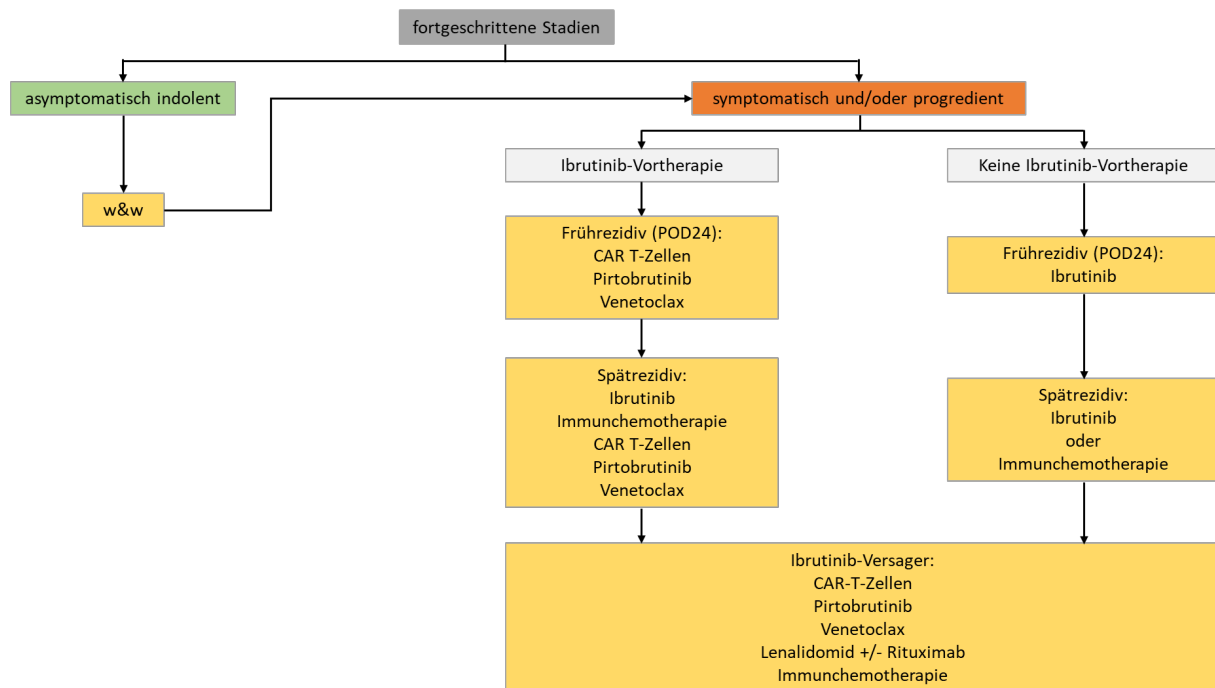


Abbildung 3-2: Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie zur Behandlung des r/r MCL

CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); POD24: Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren (Progression of Disease within 24 Months); r/r: rezidiert oder refraktär; w&w: Beobachtendes Abwarten (watch & wait)

Quelle: Modifiziert nach der Onkopedia-Leitlinie (5)

Hintergrund – Einsatz und Wirksamkeit der kovalenten BTK-Hemmung als therapeutischer Ansatz zur Behandlung des r/r MCL

Der kovalente BTKi Ibrutinib wird aufgrund hoher Ansprechraten allgemein als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des r/r MCL angesehen, insbesondere für Patienten mit früh auftretenden Rezidiven (Abbildung 3-2) (5, 36).

Ibrutinib, der erste BTKi seiner Klasse, bindet kovalent an die ATP-Bindungsdomäne der BTK und führt so zu einer irreversiblen Hemmung der BTK. Neben der BTK inhibiert Ibrutinib mit geringerer Spezifität auch die Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase (ITK), die Tyrosinproteinkinase (TEC) und den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) (40).

In einer offenen multizentrischen Phase-2-Studie erreichten Patienten mit r/r MCL unter Ibrutinib ein medianes progressionsfreies Überleben von 13,9 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI]: [7,0; nicht schätzbar]) und eine Gesamtansprechraten von 68% (davon 47% partielles Ansprechen und 21% vollständiges Ansprechen) (41). Diese Ergebnisse werden durch weitere Studien bestätigt, was die BTK-Hemmung als therapeutischen Ansatz zur Behandlung des r/r MCL unterstreicht (40, 42-44).

Post-BTKi – Therapiesituation aufgrund der Limitationen kovalenter BTKi

Auch wenn in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Behandlung des r/r MCL mit der Einführung des kovalenten BTKi Ibrutinib erzielt wurden, ist die Wirksamkeit der Ibrutinib-Therapie begrenzt. In klinischen Studien lagen die Abbruchraten unter Ibrutinib zwischen 53 und 59% nach einer medianen Beobachtungsdauer von 15 bis 20 Monaten. Gründe für den Behandlungsabbruch waren vor allem fehlendes Ansprechen bzw. Krankheitsprogression (40 bis 45% der Patienten), sowie zu einem geringeren Anteil (6 bis 7% der Patienten) therapiebedingte Toxizität (41, 44).

Eine besondere klinische Herausforderung bei der Behandlung mit Ibrutinib stellen primäre (10 bis 35% der Patienten) sowie erworbene Resistenzen (ca. 18 bis 54% der Patienten) dar (17, 45). Primäre Resistenzen sind auf eine anhaltende Aktivierung des Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)/Serin/Threonin-Kinase (AKT)-Signalwegs sowie des klassischen und alternativen Nuclear Factor- κ B (NF κ B)-Signalwegs zurückzuführen. Erworbene Resistenzen umfassen u. a. *de novo* oder bereits existierende Cystein-zu-Serin-Mutationen in der BTK-Bindungsstelle von Ibrutinib (BTKC481S), die eine kovalente Bindung von Ibrutinib verhindern (46). Ibrutinib-Resistenzen sind mit geringeren Ansprechraten gegenüber Folgetherapien und kürzeren Ansprechdauern, sowie einem geringen medianen Gesamtüberleben verbunden (9, 45, 47, 48).

Die beschriebenen Limitationen der BTKi-Therapie führen zu einer „Post-BTKi“-Therapiesituation mit stark eingeschränkten Behandlungsoptionen für Patienten mit r/r MCL: Zahlreiche retrospektive Studien belegen die schlechte Prognose von Patienten, die auf eine Ibrutinib-Therapie nicht ansprechen und/oder die Therapie abbrechen. Unter den herkömmlichen Folgetherapien bewegten sich die Gesamtansprechraten in der Regel zwischen 26 bis 53% und das mediane Gesamtüberleben lag unter einem Jahr (9, 45, 47, 48) (49). Somit haben r/r MCL-Patienten, die unter oder nach Therapie mit BTKi eine Krankheitsprogression zeigen, eine ausgesprochen schlechte Prognose und benötigen dringend sichere und wirksame Therapieoptionen.

Derzeit wird eine zweite Generation kovalenter BTKi entwickelt, zu denen Acalabrutinib und Zanubrutinib gehören, welche sich durch eine höhere Selektivität und ein verbessertes Sicherheitsprofil auszeichnen. Aktuell sind jedoch weder Acalabrutinib noch Zanubrutinib für die Behandlung des MCL zugelassen. Wie Ibrutinib gehen die BTKi der zweiten Generation ebenfalls eine irreversible, kovalente Bindung mit dem C481-Aminosäurerest im Bereich der Kinase-Domäne der BTK ein (16, 50). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die neuen kovalenten BTKi zumindest zum Teil mit ähnlichen Einschränkungen wie Ibrutinib verbunden sind und daher, insbesondere bei BTKi-vorbehandelten Patienten, weiterhin ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen Therapieoptionen besteht.

Post-BTKi-Therapiesituation – Limitationen der Immunchemotherapien und zielgerichteten Therapien

Keine der herkömmlichen Immunchemotherapien und zielgerichteten Therapien sind spezifisch für die Post-BTKi-Therapiesituation zugelassen. Die verwendeten

Immunchemotherapie-Regime sind mit dem Auftreten von zum Teil erheblichen Toxizitäten und Langzeitfolgen verbunden (1).

Die Therapie mit Temsirolimus in Kombination mit drei unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen führte beispielsweise zu unerwünschten Ereignissen des Grades ≥ 3 nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) bei allen Patienten; am häufigsten wurde eine Thrombozytopenie (76%) beobachtet (51). Unter einer Immunchemotherapie mit Rituximab, Bendamustin und Cytarabin war bei 56% der Patienten eine Dosisreduktion aufgrund der auftretenden Toxizitäten erforderlich (52). Bei Patienten, die eine Bortezomib-haltige Kombinationstherapie erhielten, wurden sehr häufig Übelkeit und Erbrechen sowie Thrombozytopenie und Neutropenie beobachtet. Darüber hinaus kommt es unter der Verwendung von Anthracyclin-basierten Chemotherapie-Regimen zu häufig letal verlaufenden Kardiomyopathien (53). Auch unter der Behandlung mit Bendamustin wurden bei 23 bis 44% der Patienten Neutropenien nach CTCAE-Grad ≥ 3 beobachtet (5, 54).

Obwohl zielgerichtete Therapieoptionen eine wichtige Erweiterung der Therapielandschaft des MCL darstellen, sind auch diese zum Teil mit erheblichen Toxizitäten verbunden. So besteht unter Behandlung mit Venetoclax das Risiko eines Tumorlysesyndroms (TLS), insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Daher sollte die Venetoclax-Therapie von Maßnahmen zur Risikobewertung, Prophylaxe und Überwachung begleitet werden (5, 55, 56).

Insgesamt bestehen für Patienten mit r/r MCL, insbesondere für BTKi-vorbehandelte MCL-Patienten, mit den verfügbaren Immunchemotherapien sowie den zielgerichteten Therapien nur unzureichend effektive und verträgliche Behandlungsmöglichkeiten, welche zusätzlich teils einen hohen Aufwand in der Anwendung haben.

Post-BTKi-Therapiesituation – Limitationen der Therapie mit Brexucabtagen autoleucel

Die CAR-T-Zell-Therapie mit Brexucabtagen autoleucel ist seit dem Jahr 2020 für die Behandlung von Patienten mit r/r MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTKi einschließen, zugelassen und erzielte in dieser prognostisch ungünstigen Patientenpopulation hohe Ansprechraten. Wie auch andere CAR-T-Zellprodukte ist die Brexucabtagen autoleucel-Therapie jedoch mit potentiell ernsten und lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen verbunden (5, 57). Darüber hinaus wurden Fälle von sekundären Malignomen mit T-Zell-Ursprung beobachtet, in welchen einer Analyse des Pharmakovigilanzausschusses (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der EMA zufolge CAR-Konstrukte nachweisbar waren. Dies deutet darauf hin, dass CAR-T-Zell-Produkte an der Entwicklung sekundärer Malignome beteiligt sind, was eine lebenslange Überwachung der Patienten auf die sekundäre Malignome erforderlich macht (58).

In der Studie ZUMA-2 trat bei fast allen Patienten (91%) ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrom, CRS) auf, bei 15% wurde dieses als Grad 3 oder höher eingestuft (59). Das CRS ist eine durch Zytokine vermittelte systemische Entzündungsreaktion, die im Rahmen der CAR-T-Zell-Aktivierung und -Expansion auftritt und mit Symptomen wie hohes Fieber, schwere Hypoxie, hämodynamische Beeinträchtigung bis hin zu Arrhythmien und Nierenversagen einhergehen kann (60). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines CRS

jeglichen Grades betrug zwei Tage, jedoch war der Beginn eines CRS noch bis zu 13 Tage nach der Infusion zu beobachten (59). Patienten müssen daher in den ersten zehn Tagen nach der Infusion entweder täglich ihren Arzt aufsuchen oder über den gleichen Zeitraum stationär aufgenommen werden (57, 60). Neben dem CRS treten unter einer Therapie mit Brexucabtagen autoleucel auch häufig neurologische Ereignisse auf: In der Studie ZUMA-2 wurden bei 63% der Patienten neurologische Ereignisse beobachtet, davon waren 31% vom Grad 3 oder höher. Insgesamt erlitten nahezu alle Patienten der Studie ZUMA-2 mindestens ein unerwünschtes Ereignis des CTCAE-Grades 3 oder höher. In dieser Kategorie wurden Zytopenien (94%) und Infektionen (32%) am häufigsten beobachtet (59).

Aufgrund des komplexen Herstellungsprozesses der CAR-T-Zellen, der aufwendigen Vorbereitung der Patienten auf die Behandlung – insbesondere der Notwendigkeit einer Lymphodepletion (57) – und der erforderlichen engmaschigen Beobachtung der Patienten ist die Brexucabtagen autoleucel-Therapie zudem besonders ressourcenintensiv.

Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs

Zusammenfassend sind die Behandlungsoptionen nach einem Progress unter kovalenten BTKi stark limitiert und die Prognose für betroffene Patienten ist sehr ungünstig (9, 47, 48). So ist gemäß aktueller Leitlinien für Patienten mit MCL nach Abbruch einer Ibrutinib-Therapie (z. B. aufgrund von Toxizität oder Resistenzen) keine Standardtherapie empfohlen (5).

In einer kürzlich veröffentlichten, retrospektiven Analyse von Real-World-Evidence (RWE)-Daten bestätigte sich, dass die Therapie nach der Behandlung des MCL mit kovalenten BTKi fragmentiert und uneinheitlich ist. Bei den Patienten, die nach Absetzen des kovalenten BTKi eine zusätzliche Behandlung erhielten, betrug die mediane Dauer der unmittelbaren Folgetherapie 2,9 Monate. Die mediane Zeit bis zum nächsten Behandlungsabbruch (Zeit vom Absetzen des kovalenten BTKi bis zum Abbruch der unmittelbaren Folgetherapie oder Tod) betrug 3,9 Monate. Über die Hälfte der Patienten erhielten jedoch keine Folgebehandlung nach Progress unter einem kovalenten BTKi. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten betrug lediglich zwischen 0,8 und 10,3 Monate (45, 61).

Insgesamt besteht in der Behandlung von BTKi-vorbehandelten Patienten mit r/r MCL ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, mit denen trotz der Vorbehandlung mit einem BTKi noch ein sehr gutes Ansprechen erreicht werden kann. Gleichzeitig sollten diese Arzneimittel einfach in der Anwendung sowie möglichst sicher und verträglich sein und insbesondere die teils erheblichen Toxizitäten vermeiden, die beispielsweise mit der Anwendung von Ibrutinib, CAR-T-Zell-Therapien oder Immunchemotherapien assoziiert sind.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pirtobrutinib – der erste und einzige nicht-kovalente BTKi

Pirtobrutinib unterscheidet sich von den kovalent-bindenden BTKi durch die nicht-kovalente (reversible) Bindung an die BTK, die hohe Selektivität, bessere Absorption, Distribution,

Metabolisierung und Exkretion (15). Aufgrund seiner hohen Selektivität zeigt der nicht-kovalente BTKi Pirtobrutinib eine reduzierte Off-Target-Aktivität. Es ist davon auszugehen, dass dies zu der guten Verträglichkeit des Wirkstoffs beiträgt.

Im Gegensatz zu den herkömmlichen, kovalenten BTKi hemmt Pirtobrutinib nicht nur die Wild-Typ BTK, sondern auch die BTK-Mutante BTK C481, die maßgeblich für die Resistenzentwicklung gegenüber kovalenten BTKi verantwortlich ist (18, 62). Für Details zur Pharmakologie von Pirtobrutinib und zur Biologie des BCR und der BTK, siehe Modul 2.

Pirtobrutinib ist der erste und einzige nicht-kovalente BTKi, der eine bedeutsame, andauernde anti-Tumoraktivität nach vorheriger Therapie mit kovalenten BTKi, aufweist.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib wurde in der Studie BRUIN, einer groß angelegten Phase-1/2-Studie, an vorbehandelten Patienten mit CLL/SLL oder NHL untersucht. In die Studie BRUIN wurden auch Patienten mit r/r MCL eingeschlossen, die für die Zielpopulation repräsentativ sind. In dieser Studie (Datenschnitt: 29. Juli 2022) betrug die Gesamtansprechrate für Patienten mit MCL 56,7% (95%-KI: 45,8; 67,1), wobei 18,9% ein vollständiges Ansprechen und 37,8% der Patienten ein partielles Ansprechen erreichten. Dabei betrug die geschätzte mediane Dauer des Therapieansprechens 17,61 Monate (95%-KI: 7,29; 27,24), und die Wahrscheinlichkeit, bis mindestens Monat 12 das Ansprechen zu erhalten, 58,0% (95%-KI: 41,0; 71,7). Nach zwölf Monaten lag die geschätzte progressionsfreie Überlebensrate bei 39,4% (95%-KI: 27,5; 51,0) und die geschätzte Gesamtüberlebensrate betrug 69,1% (95%-KI: 57,7; 78,0). Zum Datenschnitt vom 29. Juli 2022 lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten bei 23,49 Monaten (95%-KI: 15,90; nicht schätzbar) (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3). Laut Literatur liegt das mediane Gesamtüberleben für Patienten, die nach der Behandlung mit Ibrutinib eine Folgetherapie erhalten, bei unter einem Jahr (9, 47, 48).

Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung nun weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (z. B. Ibrutinib) und nicht-kovalenten BTKi (Pirtobrutinib) ermöglicht wird. Denn ein Progress unter oder nach einer BTKi-basierten Behandlung bedeutete bisher in der Regel das Ende für eine gezielte Therapie über die BTK-Hemmung (63). 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 BCR-Signalweg nun weiterhin zugänglich bleibt, die BTK-Hemmung weiterhin möglich ist und die Wirkstoffklasse nicht gewechselt werden muss. In einer Patientenpopulation mit ohnehin stark limitierten, unzureichenden Therapieoptionen und ohne Standardtherapie sowie einer ausgesprochen schlechten Prognose stellt Pirtobrutinib somit eine notwendige und vielversprechende Weiterentwicklung in der Therapielandschaft dar. Der Mangel an Therapieoptionen zur Behandlung des r/r MCL nach BTKi-Vorthherapie und die Bedeutung von Pirtobrutinib zur Deckung dieses hohen therapeutischen Bedarfs wird durch das seit dem 19. Oktober 2023 laufende, vom BfArM bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm verdeutlicht (64). Eine kürzlich veröffentlichte, retrospektive Analyse mit 10 MCL-Patienten (darunter 9 BTKi-vorbehandelte Patienten), die im Rahmen des internationalen Arzneimittel-Härtefallprogramms behandelt wurden, bestätigt die Wirksamkeit

und Sicherheit von Pirtobrutinib im „Real-World-Setting“. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 8,6 Monaten betrug die Gesamtansprechrate 70,0% (95%-KI: 34,8; 93,3), das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale dokumentiert (65). Aufgrund der guten Wirksamkeit und des günstigen Sicherheitsprofils ist Pirtobrutinib bereits ein wesentlicher Bestandteil der Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des r/r MCL nach BTKi-Vorthherapie (5, 36).

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 Vorthherapie mit einem BTKi erhalten haben, eine spezifische und effektive Therapieoption, die den therapeutischen Bedarf in diesem Anwendungsgebiet abdeckt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden (66).

Das MCL wird gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10-GM) unter der Kategorie C83.1 kodiert (67).

Epidemiologische Maßzahlen für das MCL in Deutschland

Das MCL ist eine seltene Erkrankung, die weniger als fünf pro 10.000 Personen betrifft (68). Dies spiegelt sich in der sehr geringen Verfügbarkeit von aktuellen und umfassenden Informationen über die Prävalenz und Inzidenz des MCL in Deutschland wider. Als Hauptquelle der epidemiologischen Maßzahlen (Inzidenz und Prävalenz in Deutschland) wurden im vorliegenden Dossier die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI), die gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zweijährlich publizierten Berichte „Krebs in Deutschland“ sowie verschiedene Landeskrebsregister herangezogen.

In den nachfolgenden Tabellen sind gerundete Werte dargestellt, die Berechnungen erfolgten jedoch basierend auf den nicht gerundeten Werten.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren betrifft das MCL überwiegend ältere Menschen (5). Daher ist davon auszugehen, dass die Prävalenz und Inzidenz mit dem Alter deutlich zunehmen. Darüber hinaus weist das MCL auch geschlechtsspezifische Unterschiede auf. So wird die Diagnose MCL bei Männern etwa dreimal häufiger gestellt als bei Frauen (5).

Prävalenz

Die Ermittlung der Prävalenz des MCL in Deutschland basiert auf Prävalenzangaben aus epidemiologischen Daten des ZfKD. In den verfügbaren Daten werden die NHL kumuliert dargestellt, ohne zwischen einzelnen Entitäten zu differenzieren. Daher ist es notwendig, die

Anteile des MCL an den NHL abzuleiten. Wie aus dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des ZfKD und der GEKID hervorgeht, liegt der relative Anteil des MCL an den NHL bei 4% für Frauen und 7% für Männer. Diese Angaben werden für die nachfolgende Berechnung der Prävalenz des MCL herangezogen, wobei zu berücksichtigen ist, dass andere Quellen von einem Anteil des MCL an NHL zwischen 2,5 und 7% ausgehen (1-5), sodass die vorliegende Berechnung der Prävalenz möglicherweise eine geringfügige Überschätzung darstellt.

In Tabelle 3-6 ist die 5-Jahres-Prävalenz der NHL und, davon abgeleitet, des MCL differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht dargestellt. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag (hier 31. Dezember 2019) lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre neu an NHL bzw. MCL erkrankt sind.

Tabelle 3-6: Anzahl der MCL-Erkrankten in Deutschland im Jahr 2019 basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht

	Geschlecht	Altersgruppe in Jahren					
		0-44	45-54	55-64	65-74	≥ 75	Gesamt
NHL (C82-C88)	weiblich	1.901	2.814	5.563	7.182	11.650	29.110
	männlich	3.070	3.867	7.047	8.807	12.182	34.973
	Gesamt	4.971	6.681	12.610	15.989	23.832	64.083
Anteil MCL (C83.1)^a	weiblich	76	113	223	287	466	1.164
	männlich	215	271	493	616	853	2.448
	Gesamt	291	383	716	904	1.319	3.613
NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma) a: Der Anteil an C83.1 liegt bei 4% (Frauen) und 7% (Männer) (69). Quelle: (69, 70)							

Die 5-Jahres-Prävalenz für NHL in Deutschland beträgt 64.083 Patienten (29.110 Frauen und 34.973 Männer) (70). Bei einem Anteil von MCL an NHL von 4% (Frauen) und 7% (Männer) ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz für das MCL in Deutschland von insgesamt 3.613 Patienten, darunter 1.164 Frauen und 2.448 Männer. Das entspricht bei einer deutschen Gesamtbevölkerung von 83.166.711 im Jahr 2019 einer 5-Jahres-Prävalenzrate für das MCL von 4,34 Patienten je 100.000 Einwohner (71).

Inzidenz

Die Herleitung der Inzidenz des MCL basiert, analog der Herleitung der Prävalenz, auf epidemiologischen Daten des ZfKD zur Inzidenz der NHL. Zusätzlich erfolgt eine Annäherung anhand der Daten verschiedener Landeskrebsregister, bei welchen die Anzahl der MCL-Neuerkrankungen mit dem ICD-10-Code C83.1 abgerufen werden kann.

Tabelle 3-7: Anzahl der inzidenten MCL-Erkrankten in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen und Geschlecht

	Geschlecht	Altersgruppe in Jahren								Gesamt
		0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80	
NHL (C82-C88)	weiblich	50	91	186	347	1.072	1.724	2.397	2.146	8.013
	männlich	119	166	288	555	1.466	2.252	3.103	2.374	10.323
	Gesamt	169	257	474	902	2.538	3.976	5.500	4.520	18.336
Anteil MCL (C83.1)^a	weiblich	2	4	7	14	43	69	96	86	321
	männlich	8	12	20	39	103	158	217	166	723
	Gesamt	10	15	28	53	146	227	313	252	1.043
NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma) a: Der Anteil an C83.1 an den NHL liegt bei 4% (Frauen) und 7% (Männer) (69). Quelle: (69, 70)										

Die Inzidenz für das NHL in Deutschland beträgt 18.336 Patienten (8.013 Frauen und 10.323 Männer) für das Jahr 2019 (70). Bei einem Anteil von MCL an NHL von 4% (Frauen) und 7% (Männer), ergibt sich eine Inzidenz für das MCL in Deutschland im Jahr 2019 von insgesamt 1.043 Patienten, darunter 321 Frauen und 723 Männer. Das entspricht bei einer deutschen Gesamtbevölkerung von 83.166.711 im Jahr 2019 einer Inzidenzrate von 1,25 Patienten je 100.000 Einwohner (71).

Zusätzlich zu den Daten des ZfKD werden zur Ermittlung der Inzidenz des MCL verschiedene Landeskrebsregister herangezogen. In den veröffentlichten Berichten des Tumorregisters München sowie den interaktiven Berichten der Landeskrebsregister Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein sind die jeweiligen Fallzahlen der MCL-Neuerkrankungen mit dem ICD-10-Code C83.1 aktuell bis mindestens zum Jahr 2020 abrufbar (72-76). Es wurden keine weiteren Landeskrebsregister eingeschlossen, da nur die ausgewählten Register eine Auswertung nach dem ICD-10-Code C83.1 zulassen. Da Daten zur 5-Jahres-Prävalenz lediglich bis zum Jahr 2019 abrufbar sind, werden aus Gründen der Konsistenz die Fallzahlen der MCL-Neuerkrankungen ebenfalls aus dem Jahr 2019 herangezogen.

Aus diesen Daten wurden die rohen Inzidenzraten berechnet, indem die Fallzahlen auf den Stand der Bevölkerung des jeweiligen Bundeslandes (bzw. die im Tumorregister München erfasste Bevölkerung) im Jahr 2019 bezogen wurden (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Ermittlung der Inzidenz des MCL aus den Landeskrebsregistern

Bundesland (Datenstand)	Bevölkerung/ Population der Datenbasis im Jahr 2019	Inzidenz (Fallzahlen) im Jahr 2019	Inzidenzrate (pro 100.000) ^a
Hamburg (2019) ^b	1.847.253	18	0,97
Niedersachsen (2019) ^c	7.993.608	121	1,51
Nordrhein-Westfalen (2019) ^d	17.947.221	242	1,35
Schleswig-Holstein (2019) ^e	2.903.773	54	1,86
Tumorregister München (2019) ^f	4.950.000	31	0,63
Spanne der Inzidenzraten			0,63-1,86
Gewichteter Mittelwert der Inzidenzraten ^g			1,31
MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma) a: Die Inzidenzraten (pro 100.000) wurden im vorliegenden Dossier auf nach zwei Nachkommstellen gerundet. Die Berechnungen erfolgten jeweils mit den nicht gerundeten Werten. b: Quelle: (72), letzte Aktualisierung: 02.04.2024; (77), letzte Aktualisierung: 21.06.2024 c: Quelle: (73), letzte Aktualisierung: 02.02.2024; (78), letzte Aktualisierung: 21.06.2024 d: Quelle: (74), letzte Aktualisierung: 23.02.2024; (79), letzte Aktualisierung: 21.06.2024 e: Quelle: (75), letzte Aktualisierung: 03.01.2024; (80), letzte Aktualisierung: 21.06.2024 f: Quelle: (76) g: Um die Größe der Bevölkerung, welche den jeweiligen Landeskrebsregistern zugrunde liegt, zu berücksichtigen, wurde ein gewichteter Mittelwert der Inzidenzraten berechnet (81).			

Die aus den Landeskrebsregistern ermittelten Inzidenzraten ergeben eine Spanne von 0,63 bis 1,86 Patienten pro 100.000 Einwohner. Um die Größe der Bevölkerung, welche den jeweiligen Landeskrebsregistern zugrunde liegt, zu berücksichtigen, wurde ein gewichteter Mittelwert der ermittelten Inzidenzraten berechnet. Diese Berechnung ergibt eine Inzidenz des MCL in Deutschland im Jahr 2019 von 1,31 Patienten pro 100.000 Einwohner. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.166.711 im Jahr 2019 wird die Zahl der an MCL Neuerkrankten auf 1.087 geschätzt (71).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pirtobrutinib	35-118	31-103
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation für Pirtobrutinib als Monotherapie umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden (66). Für Deutschland liegen für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation keine öffentlich zugänglichen Daten vor. Es wird daher die Anzahl der Patienten der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wie folgt schrittweise hergeleitet:

- Schritt 1: Ermittlung der Anzahl der Patienten mit MCL im Jahr 2024,
- Schritt 2: Patienten, die einen BTKi erhalten haben,
- Schritt 3: Patienten, die eine Post-BTKi-Antikrebstherapie erhalten haben,
- Schritt 4: Berechnung des GKV-Anteils der Patienten mit MCL in der Zielpopulation (81).

Schritt 1: Ermittlung der Anzahl der Patienten mit MCL im Jahr 2024

Als Ausgangspunkt für die Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Inzidenz (Untergrenze) und 5-Jahres-Prävalenz (Obergrenze) des MCL herangezogen. Bezüglich der Inzidenz wird auf Daten der Landeskrebsregister zurückgegriffen, da diese – im Gegensatz zu den Inzidenz- und Prävalenzdaten des ZfKD, welche auf kumulierten Daten aller NHL (ICD-10-Codes C82-C88) beruhen – Fallzahlen spezifisch für

das MCL (ICD-10-Code C83.1) enthalten. Aus diesem Grund werden die Angaben der Landeskrebsregister zur Inzidenz als die beste verfügbare Evidenz zur Abschätzung der Anzahl der MCL-Neuerkrankungen in Deutschland erachtet. Da den Landeskrebsregistern keine Prävalenzdaten zu entnehmen sind, wird für die Abschätzung der 5-Jahres-Prävalenz auf kumulierte Daten des ZfKD zurückgegriffen und von diesen der Anteil an MCL berechnet (siehe Tabelle 3-6). Wie zuvor beschrieben, ergibt sich durch dieses Vorgehen aus Sicht von Lilly eine potenzielle Überschätzung der 5-Jahres-Prävalenz.

Da das MCL überwiegend ältere Menschen betrifft (Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7), ist vor dem Hintergrund des demografischen Wandels und der damit verbundenen Zunahme der Anzahl älterer Menschen in der Gesamtbevölkerung davon auszugehen, dass die Inzidenz und Prävalenz des MCL in den nächsten Jahren jeweils zunehmen. Um die Anzahl der Patienten mit MCL im Jahr 2024 abzuschätzen, wird in Anlehnung an das methodische Vorgehen im Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib eine jährliche Steigerungsrate basierend auf der Zunahme des Anteils älterer Menschen (≥ 60 Jahre) an der Gesamtbevölkerung Deutschlands berechnet (82).

Extrapolation der GKV-Zielpopulation

Zunächst wurde die Entwicklung der Altersstruktur in Deutschland für die Jahre 2020 bis 2029 anhand der beim Statistischen Bundesamt (Destatis) abrufbaren Bevölkerungsstände und Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-Variante 10) betrachtet. Darauf basierend wurde die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils der ≥ 60 -Jährigen an der Gesamtbevölkerung mittels linearer Regression ermittelt (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland für die Jahre 2020 bis 2029

Jahr	Bevölkerung ^a	≥ 60 Jahre ^a	Anteil ≥ 60 Jahre	Jährliche Steigerungsrate ^b
2020	83.155.031	24.089.773	28,97%	0,43%
2021	83.237.124	24.430.543	29,35%	
2022	84.358.845	24.862.231	29,47%	
2023	84.669.326	25.281.206	29,86%	
2024	83.904.500	25.634.700	30,55%	
2025	83.842.400	26.008.000	31,02%	
2026	83.763.500	26.377.200	31,49%	
2027	83.656.100	26.700.500	31,92%	
2028	83.521.500	26.982.800	32,31%	
2029	83.361.000	27.202.300	32,63%	
a: Die Bevölkerungszahlen 2020-2023 basieren auf einer Datenbankabfrage beim Statistischen Bundesamt. Die Bevölkerungszahlen für 2024-2029 basieren auf der Bevölkerungsvorausberechnung nach der BEV-Variante 10 (Bevölkerungsminimum mit niedriger Geburtenrate, geringem Anstieg der Lebenserwartung und niedrigem Wanderungssaldo [G1-L1-W1]).				
b: Die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils der ≥ 60-Jährigen an der Gesamtbevölkerung wurde mittels linearer Regression ermittelt (81).				
Quelle: (71, 81, 83)				

Unter der Annahme der berechneten Steigungsrate von 0,43% wurden die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz, ausgehend von der zuvor für das Jahr 2019 ermittelten Inzidenz bzw. 5-Jahres-Prävalenz, für die nächsten Jahre mit der nachfolgenden Formel linear fortgeschrieben und in Tabelle 3-11 dargestellt:

$$\text{Fallzahl vorheriges Jahr} \times (1 + \text{jährliche Steigungsrate})$$

$$= \text{Fallzahl des jeweils betrachteten Jahres}$$

Tabelle 3-11: Prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des MCL in den Jahren 2019 bis 2024

Jahr	Projizierte Inzidenz (Fallzahlen)	Projizierte 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen)
2019	1.087 ^a	3.613 ^b
2020	1.092	3.628
2021	1.097	3.644
2022	1.102	3.660
2023	1.106	3.675
2024	1.111	3.691

MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
a: Da Daten zur 5-Jahres-Prävalenz lediglich bis zum Jahr 2019 abrufbar sind, wird aus Gründen der Konsistenz die ermittelte Inzidenz für Deutschland im Jahr 2019, basierend auf dem gewichteten Mittelwert der Inzidenzraten aus den Landeskrebsregistern, als Ausgangspunkt herangezogen.
b: Als Ausgangspunkt wird die ermittelte 5-Jahres-Prävalenz für Deutschland im Jahr 2019, basierend auf den Daten des ZfKD, herangezogen.
Quelle: (81)

Für das Jahr 2024 ist demnach von einer Inzidenz des MCL von 1.111 und einer 5-Jahres-Prävalenz von 3.691 auszugehen, wodurch sich eine Spanne von 1.111 bis 3.691 ergibt. Dabei ist zu beachten, dass das Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib auf erwachsene Patienten beschränkt ist, weshalb von einer Überschätzung der Anzahl der MCL-Patienten auszugehen ist. Da jedoch der Anteil der unter 18-Jährigen an allen MCL-Neuerkrankungen sehr gering ist (Tabelle 3-7), wird dieser für die Herleitung der Zielpopulation vernachlässigt.

Schritt 2: Patienten, die einen BTKi erhalten haben

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten mit MCL, die einen BTKi erhalten haben, wird auf eine retrospektive Routinedatenanalyse zurückgegriffen, in welcher Daten zum Versorgungsalltag von MCL-Patienten in Deutschland, insbesondere im Hinblick auf die BTKi-Behandlung, ausgewertet wurden.

Die Daten für diese retrospektive Routinedatenanalyse wurden aus einer zentralen Datenbank gewonnen, welche Daten von sieben großen Betriebskrankenkassen (BKK) als Träger der GKV zusammenführt. Diese Datenbank enthält ca. 5 Millionen routinemäßig erhobene anonymisierte Datensätze stationärer und ambulanter Patienten, welche u. a. Alter, Geschlecht, Versicherungsinformationen, Operationen- und Prozedurenschlüssel, ICD-10-GM-Codes, Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs, Pharmazentralnummern und Angaben des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC) umfassen. In die retrospektive Routinedatenanalyse wurden erwachsene Versicherte mit einer gesicherten MCL-Diagnose zwischen 2013 und 2022 eingeschlossen. Eine MCL-Diagnose wurde als gesichert gewertet, wenn das MCL (C83.1, ICD-10-GM) in mindestens zwei Quartalen innerhalb eines Jahres entweder als Diagnose im ambulanten Bereich oder als Hauptdiagnose bei einem stationären Aufenthalt kodiert war (M2Q-Kriterium). Dieses Vorgehen dient der Vermeidung

von Kodierungsartefakten. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Vorbeobachtungszeitraum von mindestens zwei Jahren (d. h. in den zwei Jahren vor dem Studienjahr durfte keine MCL-Diagnose gestellt werden und der Patient musste während dieses diagnosefreien Zeitraums durchgängig versichert sein). Die Grundgesamtheit der vorliegenden Routinedatenanalyse umfasst alle Versicherten der Forschungsdatenbank, die während des jeweiligen Studienjahres und zwei Jahre vor dem Studienjahr durchgehend versichert waren (mit Ausnahme von Todesfällen). Im Folgenden wird das aktuellste Studienjahr 2022 betrachtet, mit einer Grundgesamtheit von 3.556.841 Versicherten. Die beobachteten Fallzahlen wurden auf die deutsche GKV-Bevölkerung, adjustiert nach Alter und Geschlecht, extrapoliert. Die Hochrechnung erfolgte anhand der vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichten Demografie der GKV-Versicherten (84).

Im Jahr 2022 wurden insgesamt 460 Versicherte mit einer gesicherten MCL-Diagnose in der Forschungsdatenbank beobachtet. Hochgerechnet auf die GKV-Bevölkerung ergibt sich eine Prävalenzrate von 10,98 pro 100.000 Versicherte. Davon haben 44 Patienten einen BTKi erhalten, was einer Rate von 1,02 pro 100.000 GKV-Versicherte entspricht. Bezogen auf die MCL-Prävalenz im Jahr 2022 von 10,98 pro 100.000 ergibt sich ein Anteil von 9,29% der MCL-Patienten, die einen BTKi erhalten haben. Multipliziert mit der in Schritt 1 ermittelten Patientenzahl von 1.111 bis 3.691, ergibt sich somit eine Spanne von 103 bis 343 MCL-Patienten, die einen BTKi erhalten haben.

Schritt 3: Patienten, die eine Post-BTKi-Antikrebstherapie erhalten haben

Zur Abschätzung des Anteils an Patienten, die nach einem BTKi eine weitere Antikrebstherapie erhalten und die somit grundsätzlich für eine Therapie mit Pirtobrutinib infrage kommen, wurde ebenfalls auf die Auswertungen der zuvor beschriebenen retrospektiven Routinedatenanalyse zurückgegriffen. Im betrachteten Studienjahr 2022 haben 15 MCL-Patienten nach einer BTKi-Therapie zumindest eine Verschreibung einer weiteren vordefinierten Antikrebstherapie erhalten. Hochgerechnet auf die GKV-Bevölkerung entspricht dies einer Rate von 0,35 pro 100.000 Versicherte. Bezogen auf die zuvor ermittelte Rate von 1,02 pro 100.000 Versicherte, die einen BTKi erhalten haben, ergibt sich ein prozentualer Anteil von 34,31% der MCL-Patienten, die eine Post-BTKi-Antikrebstherapie erhalten haben. Angewendet auf die in Schritt 2 berechnete Patientenzahl ergibt sich demnach eine Spanne von 35 bis 118 Patienten für die Zielpopulation von Pirtobrutinib.

Schritt 4: Berechnung des GKV-Anteils der Patienten mit MCL in der Zielpopulation

Im letzten Schritt wurde die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Pirtobrutinib in der GKV berechnet. Hierfür wurden die aktuellsten vom Bundesministerium für Gesundheit zur Verfügung gestellten Daten zur Anzahl der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2023 herangezogen und in Relation zur Bevölkerungszahl desselben Jahres gestellt. Bei 74.256.932 GKV-Versicherten und 84.669.326 Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2023 ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,70% (71, 85). Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch für das Jahr 2024 angenommen. Die prognostizierte Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation, die im Jahr 2024 für die Behandlung mit Pirtobrutinib in Frage kommt, beträgt somit 31 bis 103 Patienten.

Die Herleitung der GKV-Zielpopulation ist in Tabelle 3-12 zusammengefasst. Aufgrund der limitierten Datenlage hinsichtlich der Epidemiologie und Therapie des MCL ist die Herleitung der Zielpopulationsgröße mit Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-12: Herleitung der GKV-Zielpopulation von Pirtobrutinib für das Jahr 2024

Schritt	Anteil (%)	Anzahl
Schritt 1: Anzahl der Patienten mit MCL im Jahr 2024 ^a	-	1.111-3.691
Schritt 2: Patienten, die einen BTKi erhalten haben	9,29% ^b	103-343
Schritt 3: Patienten, die eine Post-BTKi-Antikrebstherapie erhalten haben	34,31% ^c	35-118
Schritt 4: GKV-Zielpopulation	87,70% ^d	31-103
BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma) a: Als Ausgangspunkt für die Herleitung der GKV-Zielpopulation wird die ermittelte Inzidenz (Untergrenze) und 5-Jahres-Prävalenz (Obergrenze) des MCL für Deutschland im Jahr 2024 herangezogen. Quelle: (81, 84, 85)		

Einordnung der GKV-Zielpopulation im Vergleich zu früheren Beschlüssen

In der vorliegenden Indikation des r/r MCL nach Vortherapie mit einem BTKi liegt bereits ein Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel vor. In diesem wurde die Anzahl der MCL-Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTKi einschließen, mit 105 bis 150 angegeben (86). Diese Angaben liegen höher als die von Lilly im vorliegenden Dossier ermittelten Patientenzahlen.

Ein wesentlicher Grund für diese Abweichung ist die unterschiedliche Datenbasis, die der Herleitung der Zielpopulation von Pirtobrutinib zugrunde liegt. Im Dossier zur Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel wurde eine Analyse des Marktforschungsinstituts Oncology Information Service (O.I.s.) aus dem Jahr 2019 herangezogen, die vom IQWiG in mehrfacher Hinsicht kritisiert wurde. Insbesondere bemängelte das IQWiG die fehlenden Angaben zur verwendeten Datengrundlage einschließlich der Grundgesamtheit der eingeschlossenen Patienten, zur methodischen und rechnerischen Herleitung der Patientenzahlen der Gruppen 1a und 1b, sowie zur vorgenommenen Hochrechnung der Patientenzahlen. Aus diesen Gründen sind die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation aus Sicht des IQWiG mit Unsicherheit behaftet (87). Auch der G-BA wies in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Brexucabtagen autoleucel auf Unsicherheiten bezüglich der Größe der GKV-Zielpopulation hin, welche „insbesondere die Repräsentativität der Stichprobe der analysierten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom in der Dritt- und Viertlinie (Patientengruppen 1a und 1b) sowie die vorgenommene Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation“ betreffen (88).

Weitere Verfahren in der Indikation r/r MCL nach Vortherapie mit einem BTKi liegen nicht vor.

Im vorliegenden Dossier wurden die Daten des ZfKD und der Landeskrebsregister, sowie eine aktuelle Routinedatenanalyse von GKV-Versicherten mit einer MCL-Diagnose zwischen 2015 und 2020 als Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet herangezogen. Aufgrund der Aktualität der Routinedatenanalyse bilden die vorgelegten Daten den derzeitigen Behandlungsalgorithmus des MCL genauer ab als die im Nutzenbewertungsdossier zu Brexucabtagen autoleucel präsentierte Analyse. Darüber hinaus sind sowohl die Methodik der vorliegenden Routinedatenanalyse als auch die Herleitung der Patientenzahlen ausführlich beschrieben und somit gut nachvollziehbar (81). Die Repräsentativität der ermittelten Fallzahlen ist ebenfalls gewährleistet, da diese anhand der vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichten Demografie der GKV-Versicherten extrapoliert wurden und somit die deutsche GKV-Bevölkerung adäquat abbilden. Aus diesen Gründen stellt die im vorliegenden Dossier berechnete Spanne aus Sicht von Lilly eine bessere Annäherung an die erwartbare Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation dar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie zuvor beschrieben, betrifft das MCL überwiegend ältere Menschen (Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7). Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels und der damit verbundenen Zunahme der Anzahl älterer Menschen in der Gesamtbevölkerung ist daher davon auszugehen, dass die Inzidenz und Prävalenz des MCL und damit auch die Größe der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren zunehmen. Dennoch handelt es sich beim MCL um eine seltene Erkrankung (weniger als 5 Betroffene pro 10.000 Einwohner), sodass auch in Zukunft von geringen Fallzahlen auszugehen ist. Um die zu erwartende Änderung der GKV-Zielpopulation zu prognostizieren, wird die zuvor in Schritt 1 ermittelte jährliche Steigerungsrate von 0,43% (Tabelle 3-10) – basierend auf der Zunahme des Anteils älterer Menschen (≥ 60 Jahre) an der Gesamtbevölkerung Deutschlands – herangezogen.

Unter der Annahme der berechneten Steigerungsrate von 0,43% wurde die GKV-Zielpopulation, ausgehend von der zuvor für das Jahr 2024 ermittelten GKV-Zielpopulation (Tabelle 3-12), für die nächsten Jahre mit der nachfolgenden Formel linear fortgeschrieben und in Tabelle 3-13 dargestellt:

$$\text{Fallzahl vorheriges Jahr} \times (1 + \text{jährliche Steigerungsrate})$$

$$= \text{Fallzahl des jeweils betrachteten Jahres}$$

Tabelle 3-13: Prognostizierte Änderung der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2024 bis 2029

Jahr	GKV-Zielpopulation	
	GKV-Zielpopulation (Untergrenze)	GKV-Zielpopulation (Obergrenze)
2024	31	103
2025	31	104
2026	31	104
2027	31	104
2028	32	105
2029	32	105
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (81)		

Unter der Annahme einer jährlichen Steigerungsrate von 0,43%, basierend auf der zu erwartenden Zunahme des Anteils älterer Menschen (≥ 60 Jahre) in der Gesamtbevölkerung, ist ein Anstieg der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 32 bis 105 bis zum Jahr 2029 zu erwarten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pirtobrutinib	Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Ausmaß: mindestens beträchtlich	31-103
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung des in Tabelle 3-14 dargestellten Anteils der GKV-Versicherten in der Zielpopulation basiert auf den Quellen, die in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 zitiert werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirtobrutinib für erwachsene Patienten mit r/r MCL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, wird in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargelegt und wird für die gesamte Zielpopulation beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen, die mittels einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurde. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Zudem wurden abgeschlossene

Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet herangezogen, sowie international und national anerkannte Leitlinien.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz des MCL in Deutschland sowie zur Herleitung der Zielpopulation wurden die Landeskrebsregister (72-76, 84), die Angaben des ZfKD des RKI (69, 70) und eine retrospektive Routinedatenanalyse herangezogen (84). Die zugehörigen Seitenzahlen sind im beigegefügteten Excel-Dokument vermerkt (81). Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland und Bevölkerungsvorausberechnung wurde auf Daten des Statistischen Bundesamts zurückgegriffen (71, 83). Der Anteil der GKV-Versicherten wurde dem publizierten Bericht des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (85).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(6):710-25.
2. Ladha A, Zhao J, Epner EM, Pu JJ. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now? *Exp Hematol Oncol.* 2019;8:2.
3. Kliner P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4417.
4. Rüdiger T, Müller-Hermelink HK. WHO-classification of malignant lymphomas. *Radiologe.* 2002;42(12):936-42. Die WHO-Klassifikation maligner Lymphome.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 02.07.2024]
6. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol.* 2021;195(2):162-73.
7. Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S, Hermine O, Hess G, Jerkeman M, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(8):1814-28.
8. 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.
9. Burkart M, Karmali R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *J Pers Med.* 2022;12(3):376.
10. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3416-23.
11. Shingleton J, Wang J, Baloh C, Dave T, Davis N, Happ L, et al. Non-Hodgkin Lymphomas: Malignancies Arising from Mature B Cells. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(3):a034843.

12. Veloza L, Ribera-Cortada I, Campo E. Mantle cell lymphoma pathology update in the 2016 WHO classification. *Annals of Lymphoma*. 2019;3:3-.
13. National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. 2023. Verfügbar unter: https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq#_129. [Zugriff am: 02.08.2024]
14. Stephens DM, Byrd JC. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibitors: the Achilles heel of their success story in lymphoid malignancies. *Blood*. 2021;138(13):1099-109.
15. Brandhuber BJ, Gomez EB, Smith S, Eary TC, Spencer SR, Rothenberg MS, et al. LOXO-305, A Next Generation Reversible BTK Inhibitor, for Overcoming Acquired Resistance to Irreversible BTK Inhibitors. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018;18:216.
16. Kim HO. Development of BTK inhibitors for the treatment of B-cell malignancies. *Arch Pharm Res*. 2019;42(2):171-81.
17. Hershkovitz-Rokah O, Pulver D, Lenz G, Shpilberg O. Ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma: clinical, molecular and treatment aspects. *Br J Haematol*. 2018;181(3):306-19.
18. Nakhoda S, Vistarop A, Wang YL. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2023;200(2):137-49.
19. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003;97(3):586-91.
20. 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.
21. McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(1):46-62.
22. Lindberg A, Eskelund CW, Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, Raty R, et al. Pre-treatment health-related quality of life parameters have prognostic impact in patients >65 years with newly diagnosed mantle cell lymphoma: The Nordic Lymphoma Group MCL4 (LENA-BERIT) experience. *Hematol Oncol*. 2022;40(1):22-30.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (D-779). 2022.
24. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
25. Hill HA, Qi X, Jain P, Nomie K, Wang Y, Zhou S, et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(13):2927-38.
26. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *American Cancer Society*. 2005;55(6):368 - 76.
27. Al Dahouk S, Karges W. *Hämatologie*. 2014. S. 293-342.
28. Jain P, Zhang S, Kanagal-Shamanna R, Ok CY, Nomie K, Gonzalez GN, et al. Genomic profiles and clinical outcomes of de novo blastoid/pleomorphic MCL are distinct from those of transformed MCL. *Blood Adv*. 2020;4(6):1038-50.

29. Kallen ME, Rao NP, Kulkarni SK, Pullarkat ST, Said J, Tirado CA, et al. B-lymphoblastic transformation of mantle cell lymphoma/leukemia with “double hit” changes. *Journal of Hematopathology*. 2015;8(1):31-6.
30. Puente XS, Jares P, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: crossroads of genetic and microenvironment interactions. *Blood*. 2018;131(21):2283-96.
31. Jain AG, Chang CC, Ahmad S, Mori S. Leukemic Non-nodal Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(12):85.
32. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558-65.
33. Shah BD, Martin P, Sotomayor EM. Mantle Cell Lymphoma: A Clinically Heterogeneous Disease in Need of Tailored Approaches. *Cancer Control*. 2012;19(3):227-35.
34. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1386-94.
35. Dreyling M, Hoster E, Unterhalt M, Rosenwald A, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, et al. Clinical Outcome of Mantle Cell Lymphoma Patients with High Risk Biology (high Ki-67, blastic MCL, or high p53 expression). *Blood*. 2019.
36. 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. *British Journal of Haematology*. 2024;204(1):108-26.
37. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL, et al. NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023.
38. Cassaday RD, Gopal AK. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25(2):165-74.
39. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(16):1647-56.
40. Hanel W, Epperla N. Emerging therapies in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):79.
41. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(6):507-16.
42. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):e211-e4.
43. Rule S, Dreyling MH, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl BS, et al. Long-Term Outcomes with Ibrutinib Versus the Prior Regimen: A Pooled Analysis in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) with up to 7.5 Years of Extended Follow-up. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1538.
44. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):770-8.

45. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(12):1559-63.
46. Chiron D, Di Liberto M, Martin P, Huang X, Sharman J, Blecua P, et al. Cell-cycle reprogramming for PI3K inhibition overrides a relapse-specific C481S BTK mutation revealed by longitudinal functional genomics in mantle cell lymphoma. *Cancer discovery*. 2014;4(9):1022-35.
47. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemeister FB, 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):1175-9.
48. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a “real world” study. *Hematological Oncology*. 2017;35(4):528-35.
49. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104(2):e68-e71.
50. Montoya S, Thompson MC. Non-Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14).
51. Tessoulin B, Bouabdallah K, Burroni B, Lamy T, Gressin R, Cartron G, et al. Safety and efficacy of temsirolimus in combination with three different immuno-chemotherapy regimens in relapse and refractory mantle cell lymphoma, final results of the T3 phase IB trial of the LYSA. *Annals of hematology*. 2020;99(8):1771-8.
52. Bond DA, Martin P, Maddocks KJ. Relapsed Mantle Cell Lymphoma: Current Management, Recent Progress, and Future Directions. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(6).
53. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2022.
54. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Annals of hematology*. 2015;94(12):2025-32.
55. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto (Venetoclax) 10 mg/50 mg/100 mg Filtabletten. Stand der Information: März 2024.
56. Sawalha Y, Goyal S, Switchenko JM, Romancik JT, Kamdar M, Greenwell IB, et al. A multicenter analysis of the outcomes with venetoclax in patients with relapsed mantle cell lymphoma. *Blood Advances*. 2023;7(13):2983-93.
57. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: April 2024.
58. European Medicines Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024>. [Zugriff am: 01.07.2024]
59. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2020;382(14):1331-42.
60. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja MA. Cytokine Release Syndrome: Current Perspectives. *Immunotargets Ther*. 2019;8:43-52.

61. Hess LM, Chen Y, Abada PB, König H, Walgren RA. Outcomes among Patients with Mantle Cell Lymphoma Post-Covalent BTK Inhibitor Therapy in the United States: A Real-World Electronic Medical Records Study. *Adv Hematol.* 2022;2022:8262787.
62. Brullo C, Villa C, Tasso B, Russo E, Spallarossa A. Btk Inhibitors: A Medicinal Chemistry and Drug Delivery Perspective. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7641.
63. Wen T, Wang J, Shi Y, Qian H, Liu P. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia.* 2021;35(2):312-32.
64. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Aktuell laufende und bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramme. 2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html>. [Zugriff am: 02.07.2024]
65. Aydılek E, Wulf G, Schwarz F, Bacher U, Rummel M, Stiefel O, et al. Outcomes of pirtobrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma in compassionate use program in Europe. *Cancer Medicine.* 2024;13(10):e7289.
66. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: Oktober 2024.
67. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c81-c96.htm#C91>. [Zugriff am: 02.07.2024]
68. European Medicines Agency (EMA). Orphan medicines in the EU. 2023.
69. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
70. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Letzte Aktualisierung: 13. September 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 02.07.2024]
71. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). GENESIS-Online. Tabelle 12411-0005. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>. [Zugriff am: 18.10.2024]
72. Landeskrebsregister Hamburg. Datenbankabfrage. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg im Zeitverlauf. Datenstand: 02. April 2024. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/timeline/>. [Zugriff am: 02.07.2024]
73. Landeskrebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen im Zeitverlauf. Datenstand: 02. Februar 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>. [Zugriff am: 02.07.2024]
74. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankabfrage. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen im Zeitverlauf. Datenstand: 23. Februar 2024. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline>. [Zugriff am: 02.07.2024]
75. Landeskrebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein im Zeitverlauf. Datenstand: 03. Januar. 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>. [Zugriff am: 02.07.2024]

76. Tumorregister München. ICD-10 C83.1: Mantelzell-Lymphom - Inzidenz und Mortalität. 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC831_G-ICD-10-C83.1-Mantelzell-Lymphom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. [Zugriff am: 02.07.2024]
77. Statista. Einwohnerzahl in Hamburg von 1960 bis 2023. Datenstand: 21. Juni 2024. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/155147/umfrage/entwicklung-der-bevoelkerung-von-hamburg-seit-1961/>. [Zugriff am: 02.07.2024]
78. Statista. Einwohnerzahl in Niedersachsen von 1960 bis 2023. Datenstand: 21. Juni 2024. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/155154/umfrage/entwicklung-der-bevoelkerung-von-niedersachsen-seit-1961/>. [Zugriff am: 02.07.2024]
79. Statista. Einwohnerzahl in Nordrhein-Westfalen von 1960 bis 2023. Datenstand: 21. Juni 2024. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/155156/umfrage/entwicklung-der-bevoelkerung-von-nordrhein-westfalen-seit-1961/>. [Zugriff am: 02.07.2024]
80. Statista. Einwohnerzahl in Schleswig-Holstein von 1960 bis 2023. Datenstand: 21. Juni 2024. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/155171/umfrage/entwicklung-der-bevoelkerung-von-schleswig-holstein-seit-1961/>. [Zugriff am: 02.07.2024]
81. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der GKV-Zielpopulation. 2025.
82. BeiGene Netherlands B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Zanubrutinib (Brukinsa®). Modul 3 B. 2022.
83. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). GENESIS-Online. Tabelle 12421-0002. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1709310273673#abreadcrumb>. [Zugriff am: 18.10.2024]
84. Lilly Deutschland GmbH. 2024-13283_MCL Claims Data Study Final Report_v1. 2024.
85. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf. [Zugriff am: 02.07.2024]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1112. Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2021.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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) Vom 5. August 2021. 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pirtobrutinib					
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Kontinuierlich 1x täglich 200 mg p.o.	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Bendamustin in Kombination mit Rituximab					
Bendamustin	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	<u>Zyklen 1-6</u> 2x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 und 2 70 mg/m ² KOF i.v.	12	2	12
Rituximab		<u>Zyklus 1</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v. <u>Zyklen 2-6</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 500 mg/m ² KOF i.v. <u>Ab Zyklus 7 für 4 Zyklen^a</u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.	10	1	10
Bortezomib					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit	<u>Zyklen 1-17</u> 4x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1, 4, 8 und 11	68	4	68

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
	einem BTKi erhalten haben	1,3 mg/m ² KOF i.v.			
Bortezomib in Kombination mit Rituximab					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	<u>Zyklen 1-5</u> 4x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1, 4, 8 und 11 1,3 mg/m ² KOF i.v.	20	4	20
Rituximab		<u>Zyklen 1-5</u> 2x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 und 8 375 mg/m ² KOF i.v. <u>Ab Zyklus 6 für 4 Zyklen^a</u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.	14	2 1	14
Lenalidomid					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Kontinuierlich Tage 1-21 pro 28-Tage-Zyklus 25 mg p.o.	273	21	273
Lenalidomid in Kombination mit Rituximab					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	<u>Zyklen 1-12</u> Tage 1-21 pro 28-Tage-Zyklus 20 mg p.o.	252	21	252
Rituximab		<u>Zyklus 1</u> 4x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1, 8, 15, 22 375 mg/m ² KOF i.v. <u>Zyklen 2-5</u> 1x pro 28-Tage-	12	4 1	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.			
		<u>Ab Zyklus 6 für 4 Zyklen^a</u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.		1	
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)					
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	<u>Zyklen 1-8</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v. <u>Ab Zyklus 9 für 4 Zyklen^a</u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.	12	1	12
Cyclophosphamid		<u>Zyklen 1-8</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 750 mg/m ² KOF i.v.	8	1	8
Doxorubicin		<u>Zyklen 1-8</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 50 mg/m ² KOF i.v.	8	1	8
Vincristin		<u>Zyklen 1-8</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 1,4 mg/m ² KOF i.v. max. absolut 2 mg pro Gabe	8	1	8
Prednison		<u>Zyklen 1-8</u> Tage 1-5 pro 21-Tage-Zyklus 100 mg p.o.	40	5	40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)					
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	<u>6-8 Zyklen</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v. <u>Ab Zyklus 7 bzw. 9 für 4 Zyklen^a</u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.	10-12	1	10-12
Cyclophosphamid		<u>6-8 Zyklen</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 750 mg/m ² KOF i.v.	6-8	1	6-8
Doxorubicin		<u>6-8 Zyklen</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 50 mg/m ² KOF i.v.	6-8	1	6-8
Bortezomib		<u>6-8 Zyklen</u> 4x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1, 4, 8 und 11 1,3 mg/m ² KOF i.v.	24-32	4	24-32
Prednison		<u>6-8 Zyklen</u> Tage 1-5 pro 21-Tage-Zyklus 100 mg p.o.	30-40	5	30-40
Ibrutinib					
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Kontinuierlich 1x täglich 560 mg p.o.	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)					
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	<u>Zyklus 1 (Tag 1)</u> <u>Zyklen 2-6 (Tag 2)</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus 375 mg/m ² KOF i.v. <u>Ab Zyklus 7 für 4 Zyklen^a</u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.	10	1	10
Bendamustin		<u>Zyklen 1-6</u> 2x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 2 und 3 70 mg/m ² KOF i.v.	12	2	12
Cytarabin		<u>Zyklen 1-6</u> 3x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 2, 3 und 4 800 mg/m ² KOF i.v.	18	3	18
Temsirolimus					
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Kontinuierlich <u>Tag 1, 8 und 15</u> 175 mg i.v. <u>ab Tag 22</u> 1x pro 7-Tage-Zyklus 75 mg i.v.	52	1	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)					
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	<u>Zyklen 1-4</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v. <u>Ab Zyklus 5 für 4 Zyklen^a</u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.	8	1	8
Fludarabin		<u>Zyklen 1-4</u> 3x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 2, 3 und 4 25 mg/m ² KOF i.v.	12	3	12
Cyclophosphamid		<u>Zyklen 1-4</u> 3x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 2, 3 und 4 200 mg/m ² KOF i.v.	12	3	12
Mitoxantron		<u>Zyklen 1-4</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 2 8 mg/m ² KOF i.v.	4	1	4
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Chlorambucil	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	<u>Zyklen 1-6</u> 2x täglich p.o. pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg	12	2	12
Rituximab		<u>Zyklus 1</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v. <u>Zyklen 2-6</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1	10	1	10

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		500 mg/m ² KOF i.v. <u>Ab Zyklus 7 für 4 Zyklen^a</u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.			
Venetoclax					
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Kontinuierlich 1x täglich p.o. Woche 1: 7 x 20 mg Woche 2: 7 x 50 mg Woche 3: 7 x 100 mg Woche 4: 7 x 200 mg ab Woche 5: 337 x 400 mg	365	1	365
Brexucabtagen autoleucel					
Brexucabtagen autoleucel (Tecartus [®])	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Einmalige Infusion	1	1	1
Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)^c					
Rituximab (R-CHOP)	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.	3	1	3
Cyclophosphamid (R-CHOP)		<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 750 mg/m ² KOF i.v.	3	1	3
Doxorubicin (R-CHOP)		<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1	3	1	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		50 mg/m ² KOF i.v.			
Vincristin (R-CHOP)		<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 1,4 mg/m ² KOF i.v. <u>max. absolut 2 mg pro Gabe</u>	3	1	3
Prednison (R-CHOP)		<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x täglich pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 bis 5 100 mg p.o.	15	5	15
Rituximab (R-DHAP)		<u>Zyklen 2, 4, 6</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m ² KOF i.v.	3	1	3
Dexamethason (R-DHAP)		<u>Zyklen 2, 4, 6</u> 1x täglich pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 bis 4 40 mg p.o.	12	4	12
Cytarabin (R-DHAP)		<u>Zyklen 2, 4, 6</u> 2x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 2 2.000 mg/m ² KOF i.v.	3	1	3
Cisplatin (R-DHAP)		<u>Zyklen 2, 4, 6</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 100 mg/m ² KOF i.v.	3	1	3
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Einmalige Infusion allogener Stammzellen	1	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Autologe Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Einmalige Infusion autologer Stammzellen	1	1	1

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Peroral; 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; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

a: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. In den Angaben zu den Behandlungen pro Patient pro Jahr sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab-Erhaltungstherapie enthalten.

b: Die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung im Abschnitt 3.3 werden kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet.

c: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation erhoben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus

Zu bewertendes Arzneimittel

Pirtobrutinib

Pirtobrutinib als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r MCL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden. Die Behandlung mit Pirtobrutinib sollte einmal täglich oral erfolgen. Die Therapie sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zur unzumutbaren Toxizität fortgesetzt werden (1). Für die Behandlungsdauer von Pirtobrutinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie umfasst sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus) (2). Bendamustin wird jeweils an Tag 1 und 2 in einer Dosierung von 70 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Infusion verabreicht. Die Rituximab-Gabe erfolgt jeweils vor der Bendamustin-

Gabe als intravenöse Infusion an Tag 1 des jeweiligen Zyklus (3, 4). Die Dosierung beträgt 375 mg/m^2 KOF Rituximab im Zyklus 1 und 500 mg/m^2 KOF in den Zyklen 2-6. Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen für weitere vier Zyklen im ersten Behandlungsjahr mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF gegeben.

Bortezomib

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt alle 21-Tage für bis zu 17 Zyklen. Bortezomib wird als intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 des jeweiligen Zyklus verabreicht (5, 6).

Bortezomib in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie Bortezomib und Rituximab umfasst fünf Zyklen (21-Tage-Zyklus). Bortezomib wird jeweils an Tag 1, 4, 8 und 11 des jeweiligen Zyklus in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF als intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht. Die Rituximab-Gabe erfolgt in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion an Tag 1 und 8 jeweils vor der Bortezomib-Gabe (6-8). Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen für weitere vier Zyklen im ersten Behandlungsjahr mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF gegeben.

Lenalidomid

Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung von Lenalidomid beträgt kontinuierlich 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 pro 28-Tage-Zyklus (5, 9).

Lenalidomid in Kombination mit Rituximab

Lenalidomid wird für zwölf Zyklen in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1 bis 21 pro 28-Tage-Zyklus oral verabreicht. Die Rituximab-Gabe (28-Tage-Zyklus) erfolgt in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion für den ersten Zyklus an Tag 1, 8, 15 und 22. Für die Zyklen 2 bis 5 erfolgt die Gabe an Tag 1 (7, 9-11). Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen für weitere vier Zyklen im ersten Behandlungsjahr mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF gegeben.

R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)

Die Kombinationstherapie R-CHOP umfasst patientenindividuell je nach Tumoransprechen bis zu acht Zyklen (21-Tage-Zyklus). Das Regime beginnt mit der Gabe von Rituximab als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF an Tag 1 (7). Cyclophosphamid wird an Tag 1 in einer Dosierung von 750 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion gegeben (12). Doxorubicin wird ebenfalls an Tag 1 in einer Dosierung von 50 mg/m^2 KOF als intravenöse Bolusinjektion verabreicht (13). Die Dosierung von Vincristin beträgt $1,4 \text{ mg/m}^2$ KOF und wird als intravenöse Bolusinjektion verabreicht, wobei die maximale Gabe von 2 mg nicht überschritten werden darf (14). Von Prednison werden 1x täglich zwei 50 mg Tabletten an den Tagen 1 bis 5 oral eingenommen (15). Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen für weitere vier Zyklen im ersten Behandlungsjahr mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF gegeben.

VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)

Die Kombinationstherapie VR-CAP umfasst 6 bis 8 Zyklen (21-Tage-Zyklus) (5). Das Regime beginnt mit der Gabe von Rituximab als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF an Tag 1 (7). Cyclophosphamid wird an Tag 1 in einer Dosierung von 750 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion gegeben (12). Doxorubicin wird ebenfalls an Tag 1 in einer Dosierung von 50 mg/m^2 KOF als intravenöse Bolusinjektion verabreicht (13). Die Dosierung von Bortezomib beträgt $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 und wird als intravenöse Injektion gegeben (6). Von Prednison werden 1x täglich zwei 50 mg Tabletten an den Tagen 1 bis 5 oral eingenommen (15). Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen für weitere vier Zyklen im ersten Behandlungsjahr mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF gegeben.

Ibrutinib

Ibrutinib wird gemäß Fachinformation kontinuierlich in einer Dosierung von 560 mg, bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit, 1x täglich oral eingenommen (16).

R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)

Die Kombinationstherapie R-BAC umfasst sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus) (5). Das Regime beginnt mit der Gabe von Rituximab als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF an Tag 1 (7). Für die Zyklen 2 bis 6 wird Rituximab als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF an Tag 2 verabreicht. Die Dosierung von Bendamustin beträgt 70 mg/m^2 KOF und wird an den Tagen 2 und 3 als intravenöse Infusion gegeben (3, 4). Die Gabe von Cytarabin erfolgt an den Tagen 2, 3 und 4 in einer Dosierung von 800 mg/m^2 KOF ebenfalls als intravenöse Infusion, wobei die Infusion erst zwei Stunden nach der Bendamustin-Infusion erfolgt (17). Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen für weitere vier Zyklen im ersten Behandlungsjahr mit einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF gegeben.

Temsirolimus

Gemäß Fachinformation wird Temsirolimus 1x wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 für zunächst drei Wochen in einer Dosierung von 175 mg als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer wöchentlichen intravenösen Infusion mit einer Dosierung von 75 mg. Die Therapie mit Temsirolimus wird so lange fortgeführt bis der Patient keinen klinischen Nutzen mehr durch die Behandlung erfährt oder eine inakzeptable Toxizität auftritt (5, 18).

R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)

Die Kombinationstherapie Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron (R-FCM) umfasst vier Zyklen (28-Tage-Zyklus) (19). Das Regime beginnt mit der Gabe von Rituximab als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF an Tag 1 (7). Die Dosierung von Fludarabin beträgt 25 mg/m^2 KOF und wird an den Tagen 2, 3 und 4 des jeweiligen Zyklus als intravenöse Infusion gegeben (20). Cyclophosphamid wird an den Tagen 2, 3 und 4 in einer Dosierung von 200 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion verabreicht (12). Die intravenöse Infusion von Mitoxantron erfolgt in einer Dosierung von 8 mg/m^2 KOF an Tag 2 (21).

Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen für weitere vier Zyklen im ersten Behandlungsjahr mit einer Dosierung von 375 mg/m² KOF gegeben.

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie Chlorambucil und Rituximab umfasst insgesamt sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus) (2). Chlorambucil wird jeweils an Tag 1 und 15 als Tablette in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht oral eingenommen. Die Rituximab-Gabe erfolgt als intravenöse Infusion an Tag 1 für jeden der sechs Zyklen (7, 22). Die Dosierung beträgt 375 mg/m² KOF in Zyklus 1 und 500 mg/m² KOF in den Zyklen 2 bis 6. Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen für weitere vier Zyklen im ersten Behandlungsjahr mit einer Dosierung von 375 mg/m² KOF gegeben.

Venetoclax

Venetoclax wird kontinuierlich 1x täglich als Tabletten eingenommen, wobei Venetoclax zunächst über fünf Wochen schrittweise auf die Tagesdosis von 400 mg auftitriert wird (23-25). Die Behandlung mit Venetoclax als Monotherapie wird bis zum Progress oder bis zum Einsetzen einer Unverträglichkeit fortgeführt.

Brexucabtagen autoleucel

Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) wird einmalig als patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht (26).

Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation

Die Chemotherapie R-CHOP/R-DHAP umfasst insgesamt sechs Zyklen, wobei ein R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)-Regime und ein R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)-Regime im Abstand von 21 Tagen alternierend verabreicht wird (27). Das R-CHOP-Regime wird in den Zyklen 1, 3 und 5 gegeben. Das Regime beginnt mit der Gabe von Rituximab als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF an Tag 1 (7). Cyclophosphamid wird an Tag 1 in einer Dosierung von 750 mg/m² KOF intravenös gegeben (12). Doxorubicin wird ebenfalls an Tag 1 in einer Dosierung von 50 mg/m² intravenös verabreicht (13). Die Dosierung von Vincristin beträgt 1,4 mg/m², wobei die maximale Gabe von 2 mg nicht überschritten werden darf (14). Von Prednison werden 1x täglich zwei 50 mg Tabletten an den Tagen 1 bis 5 oral eingenommen (15).

Das R-DHAP-Regime wird in den Zyklen 2, 4 und 6 gegeben. Das Regime beginnt mit der Gabe von Rituximab als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF an Tag 1 (7). Dexamethason wird 1x täglich an den Tagen 1 bis 4 als 40 mg Tablette oral eingenommen (28). Die intravenöse Gabe über 24 Stunden von Cisplatin erfolgt in einer Dosierung von 100 mg/m² an Tag 1 (29). Die Tagesdosis Cytarabin (4.000 mg/m² KOF) wird auf zwei Gaben von jeweils 2.000 mg/m² KOF aufgeteilt und als intravenöse Infusion an Tag 2 gegeben (17). Die Infusionen erfolgen nacheinander.

Für die allogene Stammzelltransplantation werden hämatopoetische Stammzellen einem gesunden, fremden Spender entnommen und an den Patienten übertragen. Die Behandlung stellt somit eine patientenindividuelle Therapie dar.

Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden dem Patienten einmalig hämatopoetische Stammzellen entnommen und reinfundiert. Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine patientenindividuelle Therapie.

Zuvor erhält der Patient eine Chemotherapie, bestehend aus einer alternierenden Gabe von R-CHOP und R-DHAP (siehe Erläuterungen zur allogenen Stammzelltransplantation).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pirtobrutinib				
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	365	200 mg p.o (2x 100 mg pro Gabe)	73.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	12	<u>Zyklen 1-6</u> Tag 1, 2 150 mg (70 mg/m ² KOF i.v.)	1.800 mg ^b <u>Zyklen 1-6</u> 24 Durchstechflaschen à 25 mg + 12 Durchstechflaschen à 100 mg
Rituximab		10	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.) <u>Zyklen 2-6</u> Tag 1 1.000 mg (500 mg/m ² KOF i.v.) <u>Zyklen 7-10</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	9.000 mg ^{b, c} <u>Zyklus 1</u> 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg <u>Zyklen 2-6</u> 10 Durchstechflaschen à 500 mg <u>Zyklen 7-10^c</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
Bortezomib				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche	68	<u>Zyklen 1-17</u> Tag 1, 4, 8, 11 2,5 mg	170 mg ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
	mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben		(1,3 mg/m ² KOF i.v.)	<u>Zyklen 1-17</u> 68 Durchstechflaschen à 2,5 mg
Bortezomib in Kombination mit Rituximab				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	20	<u>Zyklen 1-5</u> Tag 1, 4, 8, 11 2,5 mg (1,3 mg/m ² KOF i.v.)	50 mg ^b <u>Zyklen 1-5</u> 20 Durchstechflaschen à 2,5 mg
Rituximab		14	<u>Zyklen 1-5</u> Tag 1, 8 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.) <u>Zyklen 6-9</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	11.200 mg ^{b, c} <u>Zyklen 1-5</u> 30 Durchstechflaschen à 100 mg + 10 Durchstechflaschen à 500 mg <u>Zyklen 6-9^c</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
Lenalidomid				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	273	Kontinuierlich 25 mg p.o. Tage 1-21 1x täglich	6.825 mg 273 Tabletten à 25 mg
Lenalidomid in Kombination mit Rituximab				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	252	<u>Zyklen 1-12</u> 20 mg p.o. Tage 1-21 1x täglich	5.040 mg 252 Tabletten à 20 mg
Rituximab		12	<u>Zyklus 1</u> Tag 1, 8, 15, 22 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	9.600 mg ^{b, c} <u>Zyklus 1</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg +

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			<u>Zyklen 2-5</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	4 Durchstechflaschen à 500 mg <u>Zyklen 2-5</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
			<u>Zyklen 6-9</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	<u>Zyklen 6-9^c</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)				
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	12	<u>Zyklen 1-8</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.) <u>Zyklen 9-12</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	9.600 mg ^{b, c} <u>Zyklen 1-8</u> 24 Durchstechflaschen à 100 mg + 8 Durchstechflaschen à 500 mg <u>Zyklen 9-12^c</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
Cyclophosphamid		8	<u>Zyklen 1-8</u> Tag 1 1.500 mg (750 mg/m ² KOF i.v.)	12.000 mg ^b <u>Zyklen 1-8</u> 8 Durchstechflaschen à 500 mg + 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg
Doxorubicin		8	<u>Zyklen 1-8</u> Tag 1 100 mg (50 mg/m ² KOF i.v.)	800 mg ^b <u>Zyklen 1-8</u> 8 Durchstechflaschen à 100 mg
Vincristin		8	<u>Zyklen 1-8</u> Tag 1 <u>max. absolut 2 mg pro Gabe</u>	16 mg ^b <u>Zyklen 1-8</u> 8 Durchstechflaschen à 2 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			(1,4 mg/m ² KOF i.v.)	
Prednison		40	<u>Zyklen 1-8</u> 100 mg p.o. Tage 1-5 1x täglich	4.000 mg 80 Tabletten à 50 mg
VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)				
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	10-12	<u>Zyklen 6-8</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	8.000 mg-9.600 mg ^b <u>Zyklen 6-8</u> 18-24 Durchstechflaschen à 100 mg + 6-8 Durchstechflaschen à 500 mg
			<u>Zyklen 7-10 bzw. 9-12</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	<u>Zyklen 7-10 bzw. 9-12^b</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
Cyclophosphamid		6-8	<u>Zyklen 6-8</u> Tag 1 1.500 mg (750 mg/m ² KOF i.v.)	9.000 -12.000 mg 6-8 Durchstechflaschen à 500 mg + 6-8 Durchstechflaschen à 1.000 mg
Doxorubicin		6-8	<u>Zyklen 6-8</u> Tag 1 100 mg (50 mg/m ² KOF i.v.)	600-800 mg 6-8 Durchstechflaschen à 100 mg
Bortezomib		24-32	<u>Zyklen 6-8</u> Tag 1, 4, 8, 11 2,5 mg (1,3 mg/m ² KOF i.v.)	60-80 mg 24-32 Durchstechflaschen à 2,5 mg
Prednison		30-40	<u>Zyklen 6-8</u> 100 mg p.o. Tage 1-5 1x täglich	3.000-4.000 mg 60-80 Tabletten à 50 mg
Ibrutinib				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	365	Kontinuierlich 560 mg p.o. 1x täglich	204.400 mg 365 Tabletten à 560 mg
R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)				
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	10	<u>Zyklus 1 (Tag 1)</u> <u>Zyklen 2-6 (Tag 2)</u> 800 mg (375 mg/m² KOF i.v.) <u>Zyklen 7-10</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m² KOF i.v.)	8.000 mg ^{b, c} <u>Zyklen 1-6</u> 18 Durchstechflaschen à 100 mg + 6 Durchstechflaschen à 500 mg <u>Zyklen 7-10^c</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
Bendamustin		12	<u>Zyklen 1-6</u> Tag 2, 3 150 mg (70 mg/m² KOF i.v.)	1.800 mg ^b <u>Zyklen 1-6</u> 24 Durchstechflaschen à 25 mg + 12 Durchstechflaschen à 100 mg
Cytarabin		18	<u>Zyklen 1-6</u> Tag 2, 3, 4 2.000 mg (800 mg/m² KOF i.v.)	36.000 mg <u>Zyklen 1-6</u> 18 Durchstechflaschen à 2.000 mg
Temsiroliumus				
Temsiroliumus	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	52	Kontinuierlich <u>Tag 1, 8 und 15</u> 175 mg i.v. <u>ab Tag 22</u> 75 mg i.v. 1x alle 7 Tage	4.950 mg 165 Durchstechflaschen à 30 mg
R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	8	<u>Zyklen 1-4</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m² KOF i.v.)	6.400 mg ^{b, c} <u>Zyklen 1-4</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
			<u>Zyklen 5-8</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m² KOF i.v.)	<u>Zyklen 5-8^c</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
Fludarabin		12	<u>Zyklen 1-4</u> Tag 2, 3, 4 50 mg (25 mg/m² KOF i.v.)	600 mg ^b <u>Zyklen 1-4</u> 12 Durchstechflaschen à 50 mg
Cyclophosphamid		12	<u>Zyklen 1-4</u> Tag 2, 3, 4 400 mg (200 mg/m² KOF i.v.)	4.800 mg ^b <u>Zyklen 1-4</u> 24 Durchstechflaschen à 200 mg
Mitoxantron		4	<u>Zyklen 1-4</u> Tag 2 20 mg (8 mg/m² KOF i.v.)	80 mg ^b <u>Zyklen 1-4</u> 4 Durchstechflaschen à 20 mg
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	12	<u>Zyklen 1-6</u> Tag 1, 15 40 mg p.o. (0,5 mg/kg KG)	480 mg ^b 240 Tabletten à 2 mg
Rituximab		10	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m² KOF i.v.) <u>Zyklen 2-6</u> Tag 1 1.000 mg	9.000 mg ^{b, c} <u>Zyklus 1</u> 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg <u>Zyklen 2-6</u> 10 Durchstechflaschen à 500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			(500 mg/m ² KOF i.v.) <u>Zyklen 7-10</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	<u>Zyklen 7-10^c</u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
Venetoclax				
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	365	Woche 1: 7 x 20 mg Woche 2: 7 x 50 mg Woche 3: 7 x 100 mg Woche 4: 7 x 200 mg ab Woche 5: 337 x 400 mg	137.390 mg 14 Tabletten à 10 mg + 7 Tabletten à 50 mg + 1.369 Tabletten à 100 mg
Brexucabtagen autoleucel				
Brexucabtagen autoleucel (Tecartus [®])	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	1	Patientenindividuelle Infusion mit einer Zieldosis von 2x 10 ⁶ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1x 10 ⁶ - 2x 10 ⁶ Zellen/kg), mit maximal 2x 10 ⁸ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion	Patientenindividuelle Infusion mit einer Zieldosis von 2x 10 ⁶ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1x 10 ⁶ - 2x 10 ⁶ Zellen/kg), mit maximal 2x 10 ⁸ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion
Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)^d				
Rituximab (R-CHOP)	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine	3	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> Tag 1 800 mg	2.400 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 9 Durchstechflaschen à 100 mg +

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
	Vorthherapie mit einem BTKi erhalten haben		(375 mg/m ² KOF i.v.)	3 Durchstechflaschen à 500 mg
Cyclophosphamid (R-CHOP)		3	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> Tag 1 1.500 mg (750 mg/m ² KOF i.v.)	4.500 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 3 Durchstechflaschen à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 1.000 mg
Doxorubicin (R-CHOP)		3	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> Tag 1 100 mg (50 mg/m ² KOF i.v.)	300 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 3 Durchstechflaschen à 100 mg
Vincristin (R-CHOP)		3	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> Tag 1 <u>2 mg max. absolut</u> (1,4 mg/m ² KOF i.v.)	6 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 3 Durchstechflaschen à 2 mg
Prednison (R-CHOP)		15	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> Tag 1-5 100 mg täglich	1.500 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 30 Tabletten à 50 mg
Rituximab (R-DHAP)		3	<u>Zyklen 2, 4, 6</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m ² KOF i.v.)	2.400 mg <u>Zyklen 2, 4, 6</u> 9 Durchstechflaschen à 100 mg + 3 Durchstechflaschen à 500 mg
Dexamethason (R-DHAP)		12	<u>Zyklen 2, 4, 6</u> Tag 1-4 40 mg täglich	480 mg <u>Zyklen 2, 4, 6</u> 12 Tabletten à 40 mg
Cytarabin (R-DHAP)		3	<u>Zyklen 2, 4, 6</u> Tag 2 2x 2.000 mg (2x 2.000 mg/m ² KOF i.v.)	24.000 mg <u>Zyklen 2, 4, 6</u> 12 Durchstechflaschen à 2.000 mg
Cisplatin (R-DHAP)		3	<u>Zyklen 2, 4, 6</u> Tag 1 200 mg	600 mg <u>Zyklen 2, 4, 6</u> 6 Durchstechflaschen à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			(100 mg/m ² KOF i.v.)	
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	1	n. z.	n. z.
Autologe Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	1	n. z.	n. z.

BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; cm: Zentimeter; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); mg: Milligramm; n. z.: nicht zutreffend; p.o.: Peroral; 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; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie
 a: Für die Berechnung des Verbrauchs pro Gabe wird ggf. anfallender Verwurf berücksichtigt.
 b: Für die Berechnung der patientenindividuellen Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche werden die statistischen Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße (172,5 cm) und -gewicht (77,7 kg) dem Mikrozensus 2021 entnommen (30). Die Du Bois-Formel wird für die Berechnung der Körperoberfläche herangezogen.
 c: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. In den Angaben zum Jahresverbrauch pro Patient pro Jahr sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab-Erhaltungstherapie enthalten.
 d: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation erhoben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit von der KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße einer erwachsenen Person gemäß dem Mikrozensus 2021 des Statistischen

Bundesamtes (Körpergröße 172,5 cm; Körpergewicht 77,7 kg) herangezogen (30). Unter Anwendung der DuBois-Formel ($\text{KOF} [\text{m}^2] = 0,007184 \times \text{Körpergröße} [\text{cm}]^{0,725} \times \text{Körpergewicht} [\text{kg}]^{0,425}$) ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m².

Zu bewertendes Arzneimittel

Pirtobrutinib

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Pirtobrutinib 200 mg einmal täglich 2 x 100 mg (1). Daraus resultiert ein Verbrauch von 365 x 200 mg (73.000 mg pro Patient pro Jahr).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie Bendamustin und Rituximab umfasst sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus). Die Rituximab-Gabe erfolgt jeweils vor der Bendamustin-Gabe (2).

Bendamustin wird zu jedem Zyklus jeweils an Tag 1 und 2 in einer Dosierung von 70 mg/m² KOF verabreicht (3, 4). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 24 Durchstechflaschen à 25 mg + 12 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (1.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die Rituximab-Gabe erfolgt für den ersten Zyklus an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF und für die verbliebenen fünf Zyklen an Tag 1 in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF (7). Daraus ergibt sich für den ersten Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg und für die verbliebenen fünf Zyklen ein Verbrauch von jeweils 2 Durchstechflaschen à 500 mg. Der Verbrauch für das Rituximab-Regime beläuft sich auf 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 11 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (5.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF im ersten Behandlungsjahr für weitere 4 Zyklen verabreicht. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab im Rahmen des Therapieregimes Bendamustin + Rituximab beträgt 9.000 mg pro Patient pro Jahr, welcher sich aus 15 Durchstechflaschen à 100 mg und 15 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

Bortezomib

Bortezomib wird gemäß Fachinformation an den Tagen 1, 4, 8 und 11 für 17 Zyklen in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF als intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht (5, 6). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 68 Durchstechflaschen à 2,5 mg pro Patient pro Jahr (170 mg pro Patient pro Jahr).

Bortezomib in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie umfasst fünf Zyklen (21-Tage-Zyklus) und die Rituximab-Gabe erfolgt jeweils vor der Bortezomib-Gabe (8).

Die Rituximab-Gabe erfolgt in jedem Zyklus an Tag 1 und 8 in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF (7). Der Verbrauch für Regime beläuft sich somit auf 30 Durchstechflaschen à 100 mg + 10 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (8.000 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF im ersten Behandlungsjahr für weitere 4 Zyklen verabreicht. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab im Rahmen des Therapieregimes Bortezomib + Rituximab beträgt 11.200 mg pro Patient pro Jahr, welcher sich aus 42 Durchstechflaschen à 100 mg und 14 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

Bortezomib wird an den Tagen 1, 4, 8 und 11 des jeweiligen Zyklus in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF als intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht (6). Daraus ergibt sich für 5 Zyklen ein Verbrauch von 20 Durchstechflaschen à 2,5 mg pro Patient pro Jahr (50 mg pro Patient pro Jahr).

Lenalidomid

Die Fachinformation empfiehlt für Lenalidomid eine Dosierung von 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen (5, 9). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 273 Tabletten à 25 mg pro Patient pro Jahr (6.825 mg pro Patient pro Jahr).

Lenalidomid in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab umfasst für Lenalidomid zwölf Zyklen und für Rituximab fünf Zyklen (28-Tage-Zyklus) (10, 11).

Lenalidomid wird für jeden Zyklus an den Tagen 1 bis 21 in einer Dosierung von 20 mg oral eingenommen (9). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 252 Tabletten à 20 mg pro Patient pro Jahr (5.040 mg pro Patient pro Jahr). Die Rituximab-Gabe erfolgt für den ersten Zyklus an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF und für die verbliebenen vier Zyklen an Tag 1 in der Dosierung von 375 mg/m² KOF(7).

Daraus ergibt sich für den ersten Zyklus ein Verbrauch von 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflasche à 500 mg Rituximab und für die verbliebenen vier Zyklen ein Verbrauch von jeweils 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg Rituximab. Der Verbrauch für Rituximab beläuft sich auf 24 Durchstechflaschen à 100 mg + 8 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (6.400 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF im ersten Behandlungsjahr für weitere 4 Zyklen verabreicht. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab beträgt 9.600 mg pro Jahr, der sich aus 36 Durchstechflaschen à 100 mg und 12 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)

Die Kombinationstherapie des Therapieregimes R-CHOP umfasst patientenindividuell je nach Tumoransprechen bis zu acht Zyklen (21-Tage-Zyklus).

Die Verabreichung des R-CHOP-Regimes beginnt mit Rituximab an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF (7). Daraus ergibt sich für 8 Zyklen ein Verbrauch von 24 Durchstechflaschen à 100 mg + 8 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (6.400 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF im ersten Behandlungsjahr für weitere 4 Zyklen verabreicht. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab beträgt 9.600 mg pro Patient pro Jahr, welcher sich aus 36 Durchstechflaschen à 100 mg und 12 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

Cyclophosphamid wird an Tag 1 in einer Dosierung von 750 mg/m² KOF (12) verabreicht. Daraus ergibt sich für 8 Zyklen ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen à 500 mg + 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient pro Jahr (12.000 mg pro Patient pro Jahr).

Doxorubicin wird an Tag 1 in einer Dosierung von 50 mg/m² KOF verabreicht (13). Daraus ergibt sich für 8 Zyklen ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (800 mg pro Patient pro Jahr).

Vincristin wird an Tag 1 in einer Dosierung von 1,4 mg/m² KOF verabreicht, wobei die maximale absolute Menge von 2 mg pro Gabe nicht überschritten werden darf (14). Daraus ergibt sich für 8 Zyklen ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen à 2 mg pro Patient pro Jahr (16 mg pro Patient pro Jahr).

Prednison wird für 8 Zyklen jeweils an den Tagen 1 bis 5 in einer Dosierung von 100 mg als Tablette oral eingenommen (15). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 80 Tabletten à 50 mg pro Patient pro Jahr (4.000 mg pro Patient pro Jahr).

VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)

Die Kombinationstherapie des VR-CAP-Therapieregimes umfasst 6 bis 8 Zyklen (21-Tage-Zyklus) (5).

Die Verabreichung des VR CAP-Regimes beginnt mit Rituximab an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF (7). Daraus ergibt sich für 6 Zyklen ein Verbrauch von 18 Durchstechflaschen à 100 mg + 6 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (4.800 mg pro Patient pro Jahr). Für 8 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von 24 Durchstechflaschen à 100 mg + 8 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (6.400 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF im ersten Behandlungsjahr für weitere 4 Zyklen verabreicht. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab beträgt 8.000 bis 9.600 mg pro Patient pro Jahr, der sich aus 30 bis 36 Durchstechflaschen à 100 mg und 10 bis 12 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

Cyclophosphamid wird an Tag 1 in einer Dosierung von 750 mg/m^2 KOF (12) verabreicht. Daraus ergibt sich für 6 Zyklen ein Verbrauch von 6 Durchstechflaschen à 500 mg + 6 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient pro Jahr (9.000 mg pro Patient pro Jahr). Für 8 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen à 500 mg + 8 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient pro Jahr (12.000 mg pro Patient pro Jahr).

Doxorubicin wird an Tag 1 in einer Dosierung von 50 mg/m^2 KOF verabreicht (13). Daraus ergibt sich für 6 Zyklen ein Verbrauch von 6 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (600 mg pro Patient pro Jahr). Für 8 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von 8 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (800 mg pro Patient pro Jahr).

Bortezomib wird an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF als intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht (6). Daraus ergibt sich für 6 Zyklen ein Verbrauch von 24 Durchstechflaschen à 2,5 mg pro Patient pro Jahr (60 mg pro Patient pro Jahr). Für 8 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von 32 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (80 mg pro Patient pro Jahr).

Prednison wird für 6 bis 8 Zyklen jeweils an den Tagen 1 bis 5 in einer Dosierung von 100 mg als Tablette oral eingenommen (15). Daraus ergibt sich für 6 Zyklen ein Verbrauch von 60 Tabletten à 50 mg pro Patient pro Jahr (3.000 mg pro Patient pro Jahr). Für 8 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von 80 Tabletten à 50 mg pro Patient pro Jahr (4.000 mg pro Patient pro Jahr).

Ibrutinib

Ibrutinib 560 mg wird einmal täglich oral eingenommen. Die Einnahme erfolgt kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis eine Unverträglichkeit einsetzt (16). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 365 Tabletten à 560 mg pro Patient pro Jahr (204.400 mg pro Patient pro Jahr).

R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)

Die Kombinationstherapie des R-BAC-Therapieregimes umfasst sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus) (5).

Die Verabreichung des R-BAC-Regimes beginnt mit der intravenösen Gabe von Rituximab an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF (7). Daraus ergibt sich für 6 Zyklen ein Verbrauch von 18 Durchstechflaschen à 100 mg + 6 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (4.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² KOF im ersten Behandlungsjahr für weitere 4 Zyklen verabreicht. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab beträgt 8.000 mg pro Jahr, der sich aus 30 Durchstechflaschen à 100 mg und 10 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

Bendamustin wird zu jedem Zyklus jeweils an Tag 2 und 3 in einer Dosierung von 70 mg/m² KOF über 30 bis 60 Minuten infundiert (3, 4). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 24 Durchstechflaschen à 25 mg + 12 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (1.800 mg pro Patient pro Jahr).

Cytarabin wird zu jedem Zyklus an den Tagen 2, 3 und 4 in einer Dosierung von 800 mg/m² KOF als Infusion über 2 Stunden verabreicht (17). Die Gabe erfolgt 2 Stunden nach der Bendamustin-Infusion. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 18 Durchstechflaschen à 2.000 mg pro Patient pro Jahr (36.000 mg pro Patient pro Jahr).

Temsirolimus

Das Dosierungsschema der Fachinformation empfiehlt die intravenöse Gabe von 175 mg Temsirolimus an den Tagen 1, 8 und 15 für zunächst drei Wochen, gefolgt von einer wöchentlichen intravenösen Dosierung von 75 mg. Die Infusionsdauer beträgt jeweils 30 bis 60 Minuten (18). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von insgesamt 165 Durchstechflaschen à 30 mg pro Patient pro Jahr (4.950 mg pro Patient pro Jahr).

R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)

Die Kombinationstherapie des R-FCM-Therapieregimes umfasst vier Zyklen (28-Tage-Zyklus) (19).

Die Verabreichung des R-FCM-Regimes beginnt mit der intravenösen Gabe von Rituximab an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF (7). Daraus ergibt sich für 4 Zyklen ein Verbrauch von 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF im ersten Behandlungsjahr für weitere 4 Zyklen verabreicht. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab beträgt 6.400 mg pro Jahr, der sich aus 24 Durchstechflaschen à 100 mg und 8 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

Fludarabin wird zu jedem Zyklus an den Tagen 2, 3 und 4 in einer Dosierung von 50 mg/m^2 KOF über 30 Minuten infundiert (20). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 12 Durchstechflaschen à 50 mg pro Patient pro Jahr (600 mg pro Patient pro Jahr).

Cyclophosphamid wird zu jedem Zyklus an den Tagen 2, 3 und 4 in einer Dosierung von 200 mg/m^2 KOF als Infusion über 4 Stunden verabreicht (12). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 24 Durchstechflaschen à 200 mg pro Patient pro Jahr (4.800 mg pro Patient pro Jahr).

Mitoxantron wird zu jedem Zyklus an Tag 2 in einer Dosierung von 8 mg/m^2 KOF über 30 Minuten infundiert (21). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 4 Durchstechflaschen à 20 mg pro Patient pro Jahr (80 mg pro Patient pro Jahr).

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Die Kombinationstherapie Chlorambucil + Rituximab umfasst sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus) (2).

Chlorambucil wird zu jedem Zyklus jeweils an Tag 1 und 15 in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht als Tablette eingenommen (22). Daraus ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 240 Tabletten à 2 mg pro Patient pro Jahr (480 mg pro Patient pro Jahr).

Die Rituximab-Gabe erfolgt für den ersten Zyklus an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF und für die verbliebenen fünf Zyklen an Tag 1 in der Dosierung von 500 mg/m^2 KOF (7). Daraus ergibt sich für den ersten Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg und für die verbliebenen fünf Zyklen ein Verbrauch von jeweils 2 Durchstechflaschen à 500 mg. Der Verbrauch für das Rituximab-Regime beläuft sich auf 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 11 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (5.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF im ersten Behandlungsjahr für weitere 4 Zyklen verabreicht. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab

werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab beträgt 9.000 mg pro Jahr, der sich aus 15 Durchstechflaschen à 100 mg und 15 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

Venetoclax

Die Fachinformation empfiehlt als Dosierung für Venetoclax 400 mg 1x täglich. Dafür wird zunächst über fünf Wochen die Tagesdosis alle sieben Tage gesteigert. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg und wird jeweils wöchentlich auf 50 mg, 100 mg, 200 mg und bis zur Zieldosis von 400 mg erhöht (23-25). Die Dosierung erfolgt ab der 3. Woche mit einer 100 mg-Tablette. Daraus ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 14 Tabletten à 10 mg + 7 Tabletten à 50 mg + 1.369 Tabletten à 100 mg pro Patient im Jahr (137.390 mg pro Patient im Jahr).

Brexucabtagen autoleucel

Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) wird dem Patienten als einmalige Gabe verabreicht. Ein patientenspezifischer Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen (26). Eine Anpassung der Dosierung oder Konzentration durch den verabreichenden Arzt ist nicht vorgesehen.

Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation

(R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer allogenen bzw. autologen Stammzelltransplantation

Die Chemotherapie besteht aus jeweils drei Zyklen eines R-CHOP-Regimes, welches im 1., 3. und 5. Zyklus gegeben wird. Alternierend dazu erhält der Patient im 2., 4. und 6. Zyklus das R-DHAP-Regime (27).

Die Verabreichung des R-CHOP-Regimes beginnt mit Rituximab an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF (7). Daraus ergibt sich für 3 Zyklen ein Verbrauch von 9 Durchstechflaschen à 100 mg + 3 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (2.400 mg pro Patient pro Jahr).

Cyclophosphamid wird an Tag 1 in einer Dosierung von 750 mg/m^2 KOF (12) verabreicht. Daraus ergibt sich für 3 Zyklen ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 1.000 mg pro Patient pro Jahr (4.500 mg pro Patient pro Jahr).

Doxorubicin wird an Tag 1 in einer Dosierung von 50 mg/m^2 KOF verabreicht (13). Daraus ergibt sich für 3 Zyklen ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (300 mg pro Patient pro Jahr).

Vincristin wird an Tag 1 in einer Dosierung von $1,4 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht, wobei die maximale absolute Menge von 2 mg pro Gabe nicht überschritten werden darf (14). Daraus ergibt sich für 3 Zyklen ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 2 mg pro Patient pro Jahr (6 mg pro Patient pro Jahr).

Prednison wird für 3 Zyklen jeweils an den Tagen 1 bis 5 in einer Dosierung von 100 mg als Tablette eingenommen (15). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 30 Tabletten à 50 mg pro Patient pro Jahr (1.500 mg pro Patient pro Jahr).

Die Verabreichung des R-DHAP-Regimes beginnt mit Rituximab an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF (7). Daraus ergibt sich für 3 Zyklen ein Verbrauch von 9 Durchstechflaschen à 100 mg + 3 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (2.400 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab (R-CHOP- und R-DHAP-Regime) beträgt 4.800 mg pro Jahr, der sich aus 18 Durchstechflaschen à 100 mg und 6 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

Dexamethason wird jeweils an den Tagen 1 bis 4 in einer Dosierung von 40 mg als Tablette eingenommen (28). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 12 Tabletten à 40 mg pro Patient pro Jahr (480 mg pro Patient pro Jahr).

Die Tagesdosis Cytarabin (4.000 mg/m^2) wird auf zwei Gaben von jeweils 2.000 mg/m^2 aufgeteilt und an Tag 2 gegeben (17). Daraus ergibt sich für 3 Zyklen ein Verbrauch von 12 Durchstechflaschen à 2.000 mg pro Patient pro Jahr (24.000 mg pro Patient pro Jahr).

Cisplatin wird an Tag 1 in einer Dosierung von 100 mg/m^2 KOF verabreicht (29). Daraus ergibt sich für 3 Zyklen ein Verbrauch von 6 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (600 mg pro Patient pro Jahr).

Allogene Stammzelltransplantation

Für die allogene Stammzelltransplantation werden hämatopoetische Stammzellen einem gesunden, fremden Spender entnommen und an den Patienten übertragen. Die Behandlung stellt somit eine patientenindividuelle Therapie dar. Hierbei ist von einer einmaligen Behandlung auszugehen (31), bei der die Menge der für die Transplantation benötigten Stammzellen patientenindividuell unterschiedlich ist. Eine Dosierung von mindestens 4×10^6 CD34-positiven Zellen/kg Körpergewicht wird als geeignet angesehen (32).

Autologe Stammzelltransplantation

Da es sich bei der autologen Stammzelltransplantation um eine patientenindividuelle Therapie handelt, bei der einmalig zuvor entnommene hämatopoetische Stammzellen des Patienten reinfundiert werden, sind Angaben zum Verbrauch nicht zutreffend.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)

Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pirtobrutinib		
Pirtobrutinib ^a	Jaypirca® (PZN 18468577) 56 Filmtabletten à 100 mg 11.701,81 €	11.034,81 € (665,00 € ^b ; 2,00 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Bendamustin in Kombination mit Rituximab		
Bendamustin	BENDAMUSTIN Accord (PZN 11564846) 5 Stück à 25 mg 374,81 € BENDAMUSTIN Accord (PZN 11564869) 5 Stück à 100 mg 1.465,28 € BENDAMUSTIN medac (PZN 11314144) 1 Stück à 25 mg 88,20 € BENDAMUSTIN medac (PZN 11314204) 1 Stück à 100 mg 321,42 €	355,56 € (17,25 € ^b ; 2,00 € ^c) 1.394,28 € (69,00 € ^b ; 2,00 € ^c) 80,50 € (5,70 € ^b ; 2,00 € ^c) 294,47 € (24,95 € ^b ; 2,00 € ^c)
Rituximab ^d	RIXATHON (PZN 11874558) 2 Stück à 100 mg 748,12 €	705,33 € (40,79 € ^b ; 2,00 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	RIXATHON (PZN 11874570) 2 Stück à 500 mg 3.639,53 €	3.432,97 € (204,56 € ^b ; 2,00 € ^c)
Bortezomib		
Bortezomib	BORTEZOMIB medac (PZN 14290869) 1 Stück à 2,5 mg 185,37 €	175,11 € (8,26 € ^b ; 2,00 € ^c)
Bortezomib in Kombination mit Rituximab		
Bortezomib	BORTEZOMIB medac (PZN 14290869) 1 Stück à 2,5 mg 185,37 €	175,11 € (8,26 € ^b ; 2,00 € ^c)
Rituximab ^d	RIXATHON (PZN 11874558) 2 Stück à 100 mg 748,12 €	705,33 € (40,79 € ^b ; 2,00 € ^c)
	RIXATHON (PZN 11874570) 2 Stück à 500 mg 3.639,53 €	3.432,97 € (204,56 € ^b ; 2,00 € ^c)
Lenalidomid		
Lenalidomid	LENALIDOMID AbZ (PZN 18372860) 63 à 25 mg Hartkapseln FB: 117,32 €	106,94 € (8,38 € ^b ; 2,00 € ^c)
Lenalidomid in Kombination mit Rituximab		
Lenalidomid	LENALIDOMID AbZ (PZN 18372848) 63 Hartkapseln à 20 mg FB: 117,32 €	106,94 € (8,38 € ^b ; 2,00 € ^c)
Rituximab ^d	RIXATHON (PZN 11874558) 2 Stück à 100 mg 748,12 €	705,33 € (40,79 € ^b ; 2,00 € ^c)
	RIXATHON (PZN 11874570) 2 Stück à 500 mg 3.639,53 €	3.432,97 € (204,56 € ^b ; 2,00 € ^c)
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)		
Rituximab ^d	RIXATHON (PZN 11874558) 2 Stück à 100 mg 748,12 €	705,33 € (40,79 € ^b ; 2,00 € ^c)
	RIXATHON (PZN 11874570) 2 Stück à 500 mg 3.639,53 €	3.432,97 € (204,56 € ^b ; 2,00 € ^c)
Cyclophosphamid	ENDOXAN (PZN 06317560) 6 Stück à 500 mg 84,44 €	73,19 € (9,25 € ^b ; 2,00 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	ENDOXAN (PZN 06317577) 6 Stück à 1 g 127,45 €	119,02 € (6,43 € ^b ; 2,00 € ^c)
Doxorubicin	DOXORUBICIN HEXAL (PZN 10267454) 1 Stück à 100 mg FB: 285,79 €	262,08 € (21,71 € ^b ; 2,00 € ^c)
Vincristin	CELLCRISTIN (PZN 07289699) 1 Stück à 2 mg 37,66 €	34,41 € (1,25 € ^b ; 2,00 € ^c)
Prednison	PREDNISON (PZN 00745869) 50 Stück à 50 mg Tabletten FB: 68,06 €	61,57 € (4,49 € ^b ; 2,00 € ^c)
VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)		
Rituximab ^d	RIXATHON (PZN 11874558) 2 Stück à 100 mg 748,12 €	705,33 € (40,79 € ^b ; 2,00 € ^c)
	RIXATHON (PZN 11874570) 2 Stück à 500 mg 3.639,53 €	3.432,97 € (204,56 € ^b ; 2,00 € ^c)
Cyclophosphamid	ENDOXAN (PZN 06317560) 6 Stück à 500 mg 84,44 €	73,19 € (9,25 € ^b ; 2,00 € ^c)
	ENDOXAN (PZN 06317577) 6 Stück à 1 g 127,45 €	119,02 € (6,43 € ^b ; 2,00 € ^c)
Doxorubicin	DOXORUBICIN HEXAL (PZN 10267454) 1 Stück à 100 mg FB: 285,79 €	262,08 € (21,71 € ^b ; 2,00 € ^c)
Bortezomib	BORTEZOMIB medac (PZN 14290869) 1 Stück à 2,5 mg 185,37 €	175,11 € (8,26 € ^b ; 2,00 € ^c)
Prednison	PREDNISON (PZN 00745869) 50 Stück à 50 mg GALEN Tabletten FB: 68,06 €	61,57 € (4,49 € ^b ; 2,00 € ^c)
Ibrutinib		
Ibrutinib	IMBRUVICA (PZN 14332912) 28 Stück à 560 mg Filmtabletten 7.677,98 €	7.675,98 € (0 € ^b ; 2,00 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)		
Rituximab ^d	RIXATHON (PZN 11874558) 2 Stück à 100 mg 748,12 € RIXATHON (PZN 11874570) 2 Stück à 500 mg 3.639,53 €	705,33 € (40,79 € ^b ; 2,00 € ^c) 3.432,97 € (204,56 € ^b ; 2,00 € ^c)
Bendamustin	BENDAMUSTIN Accord (PZN 11564846) 5 Stück à 25 mg 374,81 €	355,56 € (17,25 € ^b ; 2,00 € ^c)
	BENDAMUSTIN Accord (PZN 11564869) 5 Stück à 100 mg 1.465,28 €	1.394,28 € (69,00 € ^b ; 2,00 € ^c)
	BENDAMUSTIN medac (PZN 11314144) 1 Stück à 25 mg 88,20 €	80,50 € (5,70 € ^b ; 2,00 € ^c)
	BENDAMUSTIN medac (PZN 11314204) 1 Stück à 100 mg 321,42 €	294,47 € (24,95 € ^b ; 2,00 € ^c)
Cytarabin	CYTARABIN Accord (PZN 10014084) 1 Stück à 2.000 mg 77,06 €	71,94 € (3,12 € ^b ; 2,00 € ^c)
Temsirolimus		
Temsirolimus	TORISEL (PZN 02652474) 1 Stück à 30 mg 1.405,12 €	1.325,95 € (77,17 € ^b ; 2,00 € ^c)
R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)		
Rituximab ^d	RIXATHON (PZN 11874558) 2 Stück à 100 mg 748,12 € RIXATHON (PZN 11874570) 2 Stück à 500 mg 3.639,53 €	705,33 € (40,79 € ^b ; 2,00 € ^c) 3.432,97 € (204,56 € ^b ; 2,00 € ^c)
Fludarabin	FLUDARABIN HEXAL (PZN 00028412) 5 Stück à 25 mg 550,85 €	523,25 € (25,60 € ^b ; 2,00 € ^c)
Cyclophosphamid	ENDOXAN (PZN 00334480) 10 Stück à 200 mg 62,80€	57,95 € (2,85 € ^b ; 2,00 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Mitoxantron	MITOXANTRON HEXAL (PZN 01529783) 1 Stück à 20 mg 235,57 €	222,93 € (10,64 € ^b ; 2,00 € ^c)
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab		
Chlorambucil	LEUKERAN (PZN 00461126) 50 Filmtabletten à 2 mg 36,58 €	33,18 € (1,40 € ^b ; 2,00 € ^c)
Rituximab ^d	RIXATHON (PZN 11874558) 2 Stück à 100 mg 748,12 €	705,33 € (40,79 € ^b ; 2,00 € ^c)
	RIXATHON (PZN 11874570) 2 Stück à 500 mg 3.639,53 €	3.432,97 € (204,56 € ^b ; 2,00 € ^c)
Venetoclax		
Venetoclax	VENCLYXTO (PZN 12448757) 14 Filmtabletten à 10 mg 86,99 €	84,99 € (0 € ^b ; 2,00 € ^c)
	VENCLYXTO (PZN 12448786) 7 Filmtabletten à 50 mg 200,49 €	198,49 € (0 € ^b ; 2,00 € ^c)
	VENCLYXTO (PZN 12448817) 112 Filmtabletten à 100 mg 5.926,31 €	5.924,31 € (0 € ^b ; 2,00 € ^c)
Brexucabtagen autoleucel		
Brexucabtagen autoleucel (Tecartus [®])	271.000 € für eine patientenindividuelle Infusion	271.000 € für eine patientenindividuelle Infusion
Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)^e		
Rituximab (R-CHOP und R-DHAP)	RIXATHON (PZN 11874558) 2 Stück à 100 mg 748,12 €	705,33 € (40,79 € ^b ; 2,00 € ^c)
	RIXATHON (PZN 11874570) 2 Stück à 500 mg 3.639,53 €	3.432,97 € (204,56 € ^b ; 2,00 € ^c)
Cyclophosphamid (R-CHOP)	ENDOXAN (PZN 06317560) 6 Stück à 500 mg 84,44 €	73,19 € (9,25 € ^b ; 2,00 € ^c)
	ENDOXAN (PZN 06317577) 6 Stück à 1 g 127,45 €	119,02 € (6,43 € ^b ; 2,00 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Doxorubicin (R-CHOP)	DOXORUBICIN HEXAL (PZN 10267454) 1 Stück à 100 mg FB: 285,79 €	262,08 € (21,71 € ^b ; 2,00 € ^c)
Vincristin (R-CHOP)	CELLCRISTIN (PZN 07289699) 1 Stück à 2 mg 37,66 €	34,41 € (1,25 € ^b ; 2,00 € ^c)
Prednison (R-CHOP)	PREDNISON (PZN 00745869) 50 Stück à 50 mg Tabletten FB: 68,06 €	61,57 € (4,49 € ^b ; 2,00 € ^c)
Dexamethason (R-DHAP)	DEXAMETHASON TAD (PZN 13721965) 50 Stück à 40 mg Tabletten FB: 188,03 €	172,05 € (13,98 € ^b ; 2,00 € ^c)
Cytarabin (R-DHAP)	CYTARABIN Accord (PZN 10014084) 1 Stück à 2.000 mg 77,06 €	71,94 € (3,12 € ^b ; 2,00 € ^c)
Cisplatin (R-DHAP)	CISPLATIN Accord (PZN 00370955) 1 Stück à 100 mg 76,59 €	71,49 € (3,10 € ^b ; 2,00 € ^c)
Allogene Stammzelltransplantation	65.622,88 €-98.029,80 € für eine patientenindividuelle Infusion ^f	65.622,88 €-98.029,80 € für eine patientenindividuelle Infusion ^f
Autologe Stammzelltransplantation	44.557,37 €-75.226,37 € für eine patientenindividuelle Infusion ^f	44.557,37 €-75.226,37 € für eine patientenindividuelle Infusion ^f

DRG: Diagnosis Related Group; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; 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; SGB: Sozialgesetzbuch; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

a: Pirtobrutinib wurde am 15.09.2024 in Deutschland in Verkehr gebracht (Stand Lauer-Taxe: 15.09.2024).

b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Absatz 1, Absatz 1a und Absatz 3b. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb wird der Rabatt nach § 130a Absatz 3b abgezogen. Dabei ist der Rabatt gemäß § 130a Absatz 3b SGB V ein rein kalkulatorischer Rabatt, welcher zu einer Unterschätzung der Kosten zu Lasten der GKV führt.

c: Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V

d: Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist Rituximab für die Anwendung beim Mantelzelllymphom nicht zugelassen (Off-Label-Indikation). Folgende pharmazeutischen Unternehmen haben für ihre Rituximab-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsmäßigen Gebrauchs abgegeben und sind damit für die Off-Label-Indikation verordnungsfähig: A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, Aaha!Pharma GmbH, AxiCorp Pharma GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, EURO RX Arzneimittel GmbH, HAEMATO PHARM GmbH, Hexal AG, hvd medical GmbH, kohlpharma GmbH, Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG, Orifarm GmbH, Roche Registration GmbH, Sandoz GmbH (19). Es wurden daher nur diejenigen Hersteller berücksichtigt, die verordnungsfähig sind.

e: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der allogenen bzw. autologen Stammzelltransplantation erhoben.

f: Die Kosten für die Krankenhausleistungen werden entsprechend dem aG-DRG-Fallpauschalenkatalog (33) und weiteren spezifisch anfallenden Zusatzentgelten und Pauschalen berechnet (siehe Tabelle 3-19). Neben den hier angegebenen Kosten der allogenen bzw. autologen Stammzelltransplantation sind zusätzlich die Kosten für die erforderliche

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation zu berücksichtigen. Die Gesamtkosten werden in Tabelle 3-24 dargestellt. Lauer-Taxe-Stand: 01.07.2024		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Für alle nicht oral eingenommenen Arzneimittel wird pro Gabe ein Verwurf berücksichtigt. Für die oral verabreichten Arzneimittel, für die sowohl eine begrenzte Zyklenzahl als auch keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer vorliegt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau, und es wird kein Verwurf berücksichtigt. Bei der Auswahl der wirtschaftlichsten Packungsgröße wird zudem die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (34). Für Rituximab wurden nur die Produkte der Hersteller berücksichtigt, welche nach Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig sind.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a Sozialgesetzbuch V [SGB] V), wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Juli 2024) entnommen. Vom AVP wurden anschließend die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte (§ 130a SGB V, Absatz 1, Absatz 1a und Absatz 3b) sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 2,00 € (§ 130 Absatz 1 SGB V) abgezogen (34).

Brexucabtagen autoleucel

Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) ist laut Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt (26). Es werden daher die Kosten für den stationären Bereich dargestellt. Krankenhäuser erhalten Brexucabtagen autoleucel im Direktbezug vom pharmazeutischen Unternehmer und gemäß Lauer-Taxe fallen Kosten in Höhe von 271.000,00 € an.

Allogene und autologe Stammzelltransplantation

Bei einer Stammzelltransplantation handelt es sich um eine Krankenhausleistung, deren Kosten über das Diagnosis Related Group (DRG)-Fallpauschalensystem vergütet werden (33). Die Höhe der DRG-Fallpauschalen hängt hauptsächlich von der Diagnose, dem Eingriff und dem Schweregrad der Erkrankung ab. Der Fallpauschalenkatalog 2024 dient als Grundlage für die Kostenberechnung sowohl der allogenen als auch der autologen Stammzelltransplantation. Bei der Ermittlung des DRG-Gesamterlöses, bestehend aus Pflegeerlös, den Fallpauschalen und der

Zusatzentgelte (ZE), welche der Anlage 2, Anlage 3a und Anlage 8 entnommen wurden, wird von einer mittleren Verweildauer ausgegangen.

Allogene Stammzelltransplantation

Für die einmalige allogene Stammzelltransplantation werden folgende diagnoseorientierte Fallpauschalen herangezogen:

- Spendersuche: Ein Pauschalbetrag von 6.600,00 € kann für die Suche nach einem passenden Spender veranschlagt werden (35).
- Stammzellentnahme: Für die DRG Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ sind krankenhausindividuelle Entgelte nach § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz zu vereinbaren. Am Universitätsklinikum Bonn wurde im Juli 2024 ein fallbezogenes Entgelt in Höhe von 4.521,03 € festgelegt (33, 36). Dieser Betrag wird als repräsentativer Wert herangezogen.
- Fremdbezug von Stammzellen: Es können folgende krankenhausindividuellen Zusatzentgelte (ZE) für den Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen anfallen: ZE24-035A (Deutschland), ZE24-035B (Europa, ohne Deutschland) und ZE24-035C (außerhalb Europa). Am Universitätsklinikum Bonn werden für diese Zusatzentgelte ab Juli 2024 13.600,00 € für ZE24-035A, 21.284,42 € für ZE24-035B und 31.304,50 € für ZE24-035C berechnet (33, 36).
- Stammzelltransplantation: Die Kosten für die Transplantation oder Transfusion von hämatopoetischen Stammzellen hängen von der heranzuziehenden DRG-Fallpauschale ab:
 - Der Bundesbasisfallwert beträgt im Jahr 2024 4.210,59 € und der Pflegeerlös liegt bei 250,00 € (37, 38).
 - DRG A04D: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogen, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern (33)
 - DRG A04E: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom
- Berücksichtigte Zusatzentgelte:
 - ZE 163: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (mit 57,08 € veranschlagt für DRG A04D, A04E)

Tabelle 3-18: DRG-Gesamterlös der Fallpauschalen A04D und A04E

DRG	Kosten pro Fallpauschale	MVD	Pflegeerlös	Zuschlag gemäß Anlage 2 und 8 FPK ^c	Kosten Fallpauschale gesamt MVD + ZE
A04D	43.221,71 € ^a	37,8	16.846,52 € ^b	57,08 € ^c	60.125,30 €
A04E	37.832,15 € ^d	34,4	16.612,62 € ^e	57,08 € ^c	54.501,85 €

DRG: Diagnosis Related Group; FPK: Fallpauschalenkatalog; MVD: Mittlere Verweildauer; ZE: Zusatzentgelt
a: Multiplikation der Bewertungsrelation (10,265) mit dem Bundesbasisfallwert 2024 in Höhe von 4.210,59 €
b: Berechnung des Pflegeerlöses für DRG A04D: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,7827) und der MVD
c: Zusatzentgelt ZE163 (57,08 €)
d: Multiplikation der Bewertungsrelation (8,985) mit dem Bundesbasisfallwert 2024 in Höhe von 4.210,59 €
e: Berechnung des Pflegeerlöses für DRG A04E: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,9317) und der MVD

Der DRG-Gesamterlös für die Fallpauschale A04D beträgt 60.125,30 € bzw. für die Fallpauschale A04E 54.501,85 € (33).

Tabelle 3-19: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation

Kosten Fall-pauschale gesamt MVD + ZE	Kosten Stammzellentnahme gemäß Entgelttarif 2023 Uni Bonn (Spanne)		Gesamtkosten DRG (Spanne)	Spender- suche (Pauschale)	Gesamtkosten allogene Stammzell- transplantation ^{e, f}
DRG A04D 60.125,30 €	Z42Z ^a	4.521,03 €	64.646,33 €	6.600 €	71.246,33 €
	ZE24-035A ^b	13.600,00 €	73.725,30 €	6.600 €	80.325,30 €
	ZE24-035B ^c	21.284,42 €	81.409,72 €	6.600 €	88.009,72 €
	ZE24-035C ^d	31.304,50 €	91.429,80 €	6.600 €	98.029,80 €
DRG A04E 54.501,85 €	Z42Z ^a	4.521,03 €	59.022,88 €	6.600 €	65.622,88 €
	ZE24-035A ^b	13.600,00 €	68.101,85 €	6.600 €	74.701,85 €
	ZE24-035B ^c	21.284,42 €	75.786,27 €	6.600 €	82.386,27 €
	ZE24-035C ^d	31.304,50 €	85.806,35 €	6.600 €	92.406,35 €
DRG: Diagnosis Related Group; KHEntgG: Krankenhausentgeltgesetz; MVD: Mittlere Verweildauer; ZE: Zusatzentgelt; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin a: Für die DRG Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ sind krankenhausindividuelle Entgelte nach § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz zu vereinbaren. Am Universitätsklinikum Bonn wurde im Juli 2024 ein fallbezogenes Entgelt in Höhe von 4.521,03 € festgelegt und dieser Betrag wird als repräsentativer Wert herangezogen. b: ZE24-035A: Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (Deutschland) 13.600 € c: ZE24-035B: Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (Europa, ohne Deutschland) 21.284,42 € d: ZE24-035C: Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (außerhalb Europa) 31.304,50 € e: Die ZE24-035A, ZE24-035B und ZE24-035C stellen Alternativen dar, je nachdem woher die hämatopoetischen Stammzellen bezogen werden. Die Gesamtkosten allogene Stammzelltransplantation stellen demnach die Variation der Gesamtkosten dar. f: Neben den hier angegebenen Kosten der allogenen Stammzelltransplantation sind zusätzlich die Kosten für die erforderliche Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation zu berücksichtigen. Die Gesamtkosten werden in Tabelle 3-24 dargestellt. Quellen: (33-36)					

Für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder die Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen ergibt sich pro Patient und einmaliger Behandlung bzw. pro Jahr eine Kostenspanne von 65.622,88 € bis 98.029,80 € (34).

Autologe Stammzelltransplantation

Für die einmalige autologe Stammzelltransplantation werden folgende diagnoseorientierte Fallpauschalen herangezogen:

- Der Bundesbasisfallwert beträgt im Jahr 2024 4.210,59 € und der Pflegeerlös liegt bei 250,00 € (37, 38).
- Die Kosten für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen hängen von der heranzuziehenden DRG-Fallpauschale ab (33):

- A42A: Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre
- A15C: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter > 17 Jahre, ohne bestimmte Entnahme oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 392/368/368 Aufwandspunkte
- R61A: Lymphom und nicht akute Leukämie mit Sepsis oder bestimmter komplizierender Konstellation oder mit Agranulozytose, intrakranieller Metastase oder Portimplantation, mit äuß. schw. CC, Alter > 15 Jahre, mit hochkompl. Chemotherapie oder schwersten CC
- R61B: Lymphom und nicht akute Leukämie mit Sepsis oder anderer kompliz. Konstell. oder mit kompl. Diagnose oder Portimpl., mit äuß. schw. CC, Alter > 15 Jahre od. mit äuß. schw. CC od. Tumorlyse-Syndrom, mit kompl. Diagnostik bei Leukämie od. mit schwersten CC
- R61D: Lymphom u. nicht akute Leukämie m. Agranuloz., Portimpl., Komplbeh. bei isolationspfl. Erregern od. kompl. Diag. bei Leukämie, > 15 J., mit intens. Chemo od. < 18 J. od. m. äuß. schw. CC od. Blastenkrise, oh. kompl. Diag. bei Leukämie, oh. schwerste CC
- R61E: Lymph. u. nicht akute Leukämie mit best. kompliz. Faktoren, oh. äuß. schw. CC, Alt. > 17 J., oh. intensive Chemoth. od. kompl. Diag., kompliz. Proz., Alt. < 16 J. od. best. Lymph. mit best. Chemo. od. kompl. Diag., and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern
- R61F: Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte kompliz. Faktoren, oh. äuß. schw. CC, mit kompl. Diagnose od. kompliz. Prozedur, Alter < 16 J. od. best. Lymphom mit best. Chemotherapie od. kompl. Diagnose od. andere Komplexbeh. b. isolationspfl. Erregern
- R61G: Lymphom und nicht akute Leukämie oh. best. kompliz. Faktoren, oh. äuß. schw. CC, Alter < 16 J. od. mit kompl. Diag. od. kompliz. Prozedur, Alter > 15 J., oh. best. Lymphom m. best. Chemoth., oh. kompl. Diagnose, oh. and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern
- R61H: Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre
- Berücksichtigte Zusatzentgelte:
 - ZE162: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (28,76 € veranschlagt für DRG A15C, R61D, R61H)

- ZE163: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (57,08 € veranschlagt für DRG A42A, R61A, R61B, R61F)

Tabelle 3-20: DRG-Gesamterlös und Kosten der autologen Stammzelltransplantation

DRG	Kosten pro Fallpauschale	MVD	Pflegeerlös	Zuschlag gemäß Anlage 2 und 8 FPK ^c	Kosten Fallpauschale gesamt MVD + ZE ^d	Gesamtkosten autologe Stammzelltransplantation ^{e, f}
R61A	23.911,94 € ^a	32,5	10.075,00 € ^b	57,08 €	34.044,02 €	75.226,37 €
R61B	12.745,46 €	21,8	5.535,02 €	57,08 €	18.337,56 €	59.519,90 €
R61D	7.890,65 €	14,4	3.495,60 €	28,76 €	11.415,01 €	52.597,35 €
R61E	5.625,35 €	9,5	1.818,78 €	n. z.	7.444,12 €	48.626,47 €
R61F	4.602,17 €	8,2	2.141,84 €	57,08 €	6.801,09 €	47.983,44 €
R61G	4.231,64 €	7,6	1.472,31 €	n. z.	5.703,95 €	46.886,30 €
R61H	2.324,25 € ^g	4,9	1.022,02 € ^h	28,76 €	3.375,02 €	44.557,37 €
A42A	8.362,23 € ⁱ	16,1	3.021,57 € ^j	57,08 €	11.440,88 €	-
A15C	22.328,76 € ^k	23,8	7.383,95 € ^l	28,76 €	29.741,47 €	-

DRG: Diagnosis Related Group; FPK: Fallpauschalenkatalog; MVD: Mittlere Verweildauer; n. z.: nicht zutreffend; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; ZE: Zusatzentgelt

a: Berechnung der Kosten für DRG R61A: Multiplikation der Bewertungsrelation (5,679) mit dem Bundesbasisfallwert 2024 in Höhe von 4.210,59 €

b: Berechnung des Pflegeerlöses für DRG R61A: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,24) und der MVD

c: Zusatzentgelte: ZE162 (28,76 €) bzw. ZE163 (57,08 €)

d: Die Berechnung der „Fallpauschale gesamt MVD + ZE“ wird nur für die DRG-Fallpauschalen R61A (Fußnoten a, b), R61H (Fußnoten g, h), A42A (Fußnoten i, j) und A15C (Fußnoten k, l) im Detail dargestellt, da diese die preisliche Ober- und Untergrenze der Kosten pro Fallpauschale für die Stammzelltransplantation abbilden. Die jeweiligen Bewertungsrelationen finden sich im Fallpauschalenkatalog.

e: Kosten Fallpauschale gesamt + ZE + DRG A42A + DRG A15C

f: Neben den hier angegebenen Kosten der autologen Stammzelltransplantation sind zusätzlich die Kosten für die erforderliche Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation zu berücksichtigen. Die Gesamtkosten werden in Tabelle 3-24 dargestellt.

g: Berechnung der Kosten für DRG R61H: Multiplikation der Bewertungsrelation (0,552) mit dem Bundesbasisfallwert 2024 in Höhe von 4.210,59 €

h: Berechnung des Pflegeerlöses für DRG R61H: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (0,8343) und der MVD

i: Berechnung der Kosten für DRG A42A: Multiplikation der Bewertungsrelation (1,986) mit dem Bundesbasisfallwert 2024 in Höhe von 4.210,59 €

j: Berechnung des Pflegeerlöses für DRG A42A: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (0,7507) und der MVD

k: Berechnung der Kosten für DRG A15C: Multiplikation der Bewertungsrelation (5,303) mit dem Bundesbasisfallwert 2024 in Höhe von 4.210,59 €

l: Berechnung des Pflegeerlöses für DRG A15C: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,241) und der MVD

Quellen: (33, 37, 38)

Für die Entnahme und autologe Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark ergibt sich eine Kostenspanne gemäß der DRG-Fallpauschalen von 44.557,37 € (R61H) bis 75.226,37 € (R61A) (34).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pirtobrutinib				
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Bendamustin in Kombination mit Rituximab				
Bendamustin	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	12
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^a	1x pro Gabe	6
Rituximab		HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	10 ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	10 ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	10 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1x pro Gabe	10 ^b
Bortezomib				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	17
		Intraarterielle Injektion (EBM-Ziffer 02331)	1x pro Gabe	17
Bortezomib in Kombination mit Rituximab				
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	20
		Intraarterielle Injektion (EBM-Ziffer 02331) ^a	1x pro Gabe	10
Rituximab		HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	14 ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	14 ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	14 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1x pro Gabe	14 ^b
Lenalidomid				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Lenalidomid in Kombination mit Rituximab				
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Rituximab		HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	12 ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	12 ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	12 ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	1x pro Gabe	12 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		(EBM-Ziffer 01510)		
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)				
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	12 ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	12 ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	12 ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	1x pro Gabe	12 ^b
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	8
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	8
Vincristin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Prednison		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)				
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	6-8 ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	6-8 ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	6-8 ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	1x pro Gabe	6-8 ^b
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	6-8
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	6-8
Bortezomib		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen,	1x pro Gabe	24-32

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Prednison		zytostatikahaltigen Lösung		
		Intraarterielle Injektion (EBM-Ziffer 02331) ^a	1x pro Gabe	18-24
		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Ibrutinib				
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1
R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)				
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	10 ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	10 ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	10 ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	1x pro Gabe	5 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	12
Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	18
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	1x pro Gabe	18
Temsirolimus				
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Prämedikation mit Antihistaminika (Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg)	1x pro Gabe	52
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	52
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) ^a	1x pro Gabe	52
R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)				
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	8 ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	8 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	8 ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	1x pro Gabe	8 ^b
Fludarabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	12
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	12
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	1x pro Gabe	12
Mitoxantron		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	4
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab				
Chlorambucil	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Rituximab		HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	10 ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	10 ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	10 ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1x pro Gabe	10 ^b
Venetoclax				
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Brexucabtagen autoleucel				
Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®)	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1x pro Gabe	3
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1x pro Gabe	1
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 500-1.000 mg)	1-2x pro Gabe	1-2
		Fludarabin 30 mg/m² KOF (57,3 mg) an Tag 5,	1x pro Gabe	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		4, 3 vor der Infusion		
		Endoxan 500 mg/m² KOF (955 mg) an Tag 5, 4, 3 vor der Infusion	1x pro Gabe	3
		Prämedikation mit Antihistaminika HEVERT DORM Tabletten (12,5-25 mg)	1x pro Gabe	1
Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) ^c				
Rituximab (R-CHOP)	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	3
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	3
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	3
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	1x pro Gabe	3
Cyclophosphamid (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1x pro Gabe	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Doxorubicin (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1x pro Gabe	3
Vincristin (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1x pro Gabe	3
Rituximab (R-DHAP)		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	3
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	3
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	3
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	1x pro Gabe	3
		Cytarabin (R-DHAP)	Infusion Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1x für beide Gaben zusammen
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Lösung			1x pro Gabe, 2 Gaben pro Zyklus	6
Cisplatin (R-DHAP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Lösung	1x pro Gabe	3
		Prä- und Posthydratation mit	1x pro Gabe	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		0,9%-iger NaCl-Lösung		
		Diurese mit 10%-iger Mannitol-Lösung	1x pro Gabe	3
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.
BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBcAk: Hepatitis-B-Core Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); mg: Milligramm; 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; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Die in dieser Tabelle angegebenen Infusionszeiten wurden anhand der Fachinformation der jeweiligen Therapie ermittelt. Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten sowie der Jahrestherapiekosten des jeweiligen Therapieregimes werden die Infusionszeiten der einzelnen Wirkstoffe, die am gleichen Behandlungstag und über denselben Zugang erfolgen, aufaddiert. Für die Summe der Infusionsdauer des Therapieregimes wird die EBM-Ziffer herangezogen, welche die gesamte Infusionsdauer abdeckt und zur Berechnung der Infusionskosten herangezogen. b: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. In den Angaben zu den notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab-Erhaltungstherapie enthalten. c: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation erhoben.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-21 werden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Wirkstoff gemäß den gültigen Fachinformationen und Fachliteratur aufgeführt (3, 6, 7, 9, 12-18, 20-22, 25, 26, 28, 29).

Zu bewertendes Arzneimittel***Pirtobrutinib***

Bei Anwendung von Pirtobrutinib gemäß Fachinformation sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angezeigt, welche über ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) hinausgehen (1). Die Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Rituximab

Zu Beginn der Behandlung mit Rituximab ist eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus notwendig und es werden hierfür der Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg)-Status und der Hepatitis-B-Core Antikörper (HBcAk)-Status bestimmt. Die zusätzlichen GKV-Kosten werden im Dossier dargestellt (7).

Jede Behandlung mit Rituximab erfordert eine zusätzliche Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) (7) und die zusätzlichen GKV-Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden werden im Dossier berücksichtigt.

Für Rituximab fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen an (39). Für die Verabreichung von Rituximab wird eine ambulante Betreuung von zwei Stunden gemäß der EBM-Ziffer 01510 veranschlagt (40).

Bendamustin

Für Bendamustin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39), die als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten verabreicht wird. Hierfür kann die EBM-Ziffer 02100, Infusion Dauer mind. 10 Minuten abgerechnet werden (40).

Bortezomib

Für Bortezomib fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39), die durch intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht wird. Hierfür kann die EBM-Ziffer 02331, intraarterielle Injektion abgerechnet werden (40).

Cyclophosphamid

Für Cyclophosphamid fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39), die als intravenöse Infusion über 4 Stunden, entsprechend dem Behandlungsprotokoll verabreicht wird. Hierfür wird eine ambulante Betreuung von zwei Stunden gemäß der EBM-Ziffer 01510 veranschlagt (40).

Doxorubicin

Für Doxorubicin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39), die intravenös als Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu 1 Stunde und als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden gegeben werden kann. Bei den verwendeten Behandlungsprotokollen werden die Infusionszeiten der Arzneimittel zusammengerechnet, die am gleichen Tag verabreicht werden. Zur Abrechnung wird die EBM verwendet, welche die Summe der Infusionszeiten einschließt.

Vincristin

Für Vincristin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39) an und die Anwendung muss streng intravenös erfolgen. Bei den verwendeten Behandlungsprotokollen werden die Infusionszeiten der Arzneimittel zusammengerechnet, die am gleichen Tag verabreicht werden. Zur Abrechnung wird die EBM verwendet, welche die Summe der Infusionszeiten einschließt.

Ibrutinib

Zu Beginn der Behandlung mit Ibrutinib ist eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus notwendig und es werden hierfür der HBsAg-Status und der HBcAk-Status bestimmt (16).

Cytarabin

Für Cytarabin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39), die entsprechend des Behandlungsprotokolls als intravenöse Infusion über 2 Stunden verabreicht wird (5). Hierfür wird eine ambulante Betreuung von zwei Stunden gemäß der EBM-Ziffer 01510 veranschlagt (40).

Temsirolimus

Jede Behandlung mit Temsirolimus erfordert eine zusätzliche Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) (18) und die zusätzlichen GKV-Kosten für das Antihistaminikum Diphenhydramin werden im Dossier berücksichtigt.

Für Temsirolimus fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39), die als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten verabreicht wird. 30 Minuten vor Beginn der Behandlung mit Temsirolimus sollten Patienten intravenös 25 mg bis 50 mg eines Antihistaminikums erhalten. Insgesamt wird eine Infusionstherapie gemäß der EBM-Ziffer 02101 veranschlagt (40).

Fludarabin

Für Cytarabin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39) und wird als intravenöse Infusion verabreicht. Bei den verwendeten Behandlungsprotokollen werden die Infusionszeiten der Arzneimittel zusammengerechnet, die am gleichen Tag verabreicht werden. Zur Abrechnung wird die EBM verwendet, welche die Summe der Infusionszeiten einschließt.

Mitoxantron

Für Mitoxantron fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39) und wird als intravenöse Infusion verabreicht. Bei den verwendeten Behandlungsprotokollen werden die Infusionszeiten der Arzneimittel zusammengerechnet, die am gleichen Tag verabreicht werden. Zur Abrechnung wird die EBM verwendet, welche die Summe der Infusionszeiten einschließt.

Brexucabtagen autoleucel

Laut Fachinformation ist vor der Infusion mit Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erforderlich. Das Chemotherapieschema besteht aus einer dreitägigen intravenösen Chemotherapie mit Cyclophosphamid 500 mg/m² KOF und Fludarabin 30 mg/m² KOF und wird am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) appliziert (26). Hierfür wird eine ambulante Betreuung mit einer Dauer mehr als 2 Stunden gemäß EBM-Ziffer 01510 veranschlagt (40).

Als Prämedikation vor der Infusion von Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) wird laut Fachinformation orales Paracetamol 500 bis 1.000 mg und intravenöses oder orales Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg empfohlen (26).

*Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation**Rituximab*

Zu Beginn der Behandlung mit Rituximab ist eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus notwendig und es werden hierfür einmalig der HBsAg-Status und der HBcAk-Status bestimmt.

Jede Behandlung mit Rituximab erfordert eine zusätzliche Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) (7). Entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss eines vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens werden im Dossier die zusätzlichen GKV-Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden berücksichtigt (41).

Für Rituximab fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39).

Für die Verabreichung von Rituximab wird eine ambulante Betreuung von zwei Stunden gemäß der EBM-Ziffer 01510 veranschlagt (40).

Cyclophosphamid

Für Cyclophosphamid fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (12, 39).

Doxorubicin

Für Doxorubicin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (13, 39).

Vincristin

Für Vincristin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (14, 39).

Cytarabin

Die Cytarabin-Tagesdosis wird pro Zyklus aufgesplittet in zwei Gaben und als intravenöse Infusion über je 30 Minuten verabreicht. Daher wird für die Kosten der Infusion die EBM-Ziffer 02101 über mindestens 60 Minuten veranschlagt (40).

Für Cytarabin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (17, 39). Dabei wird die Hilfstaxe für jede der beiden Gaben der Tagesdosis berechnet.

Cisplatin

Für Cisplatin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (39).

Vor einer Infusion mit Cisplatin soll eine Prähydratation 2 bis 12 Stunden (100 bis 200 ml/Stunde) mit mindestens 1.000 ml 0,9 % Natriumchloridlösung oder einer Mischung aus Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1) erfolgen. Nach der Gabe von Cisplatin ist eine Posthydratation mit weiteren 2.000 ml 0,9 % Natriumchloridlösung über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden (100 bis 200 ml/Stunde) angebracht. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3 Litern bis maximal 4,4 Litern isotonischer Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation aufgebracht werden muss. Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese einzuleiten, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KOF liegen, oder wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegt. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %ige-Lösung (375 ml einer 10% igen Mannitollösung) oder bei normaler Nierenfunktion durch die Verabreichung eines Diuretikums ausgelöst (29).

Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation handelt es sich um eine Krankenhausleistung, deren Kosten durch die DRG-Fallpauschalen abgedeckt werden. Die anfallenden Kosten werden in Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19 dargelegt.

Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autologen Stammzelltransplantation handelt es sich um eine Krankenhausleistung, deren Kosten durch die DRG-Fallpauschalen abgedeckt werden. Die anfallenden Kosten werden in Tabelle 3-20 dargelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pirtobrutinib	
-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Rituximab	
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBsAg	5,50 € (EBM-Ziffer 32781)
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBcAk	5,90 € (EBM-Ziffer 32614)
Prämedikation mit Antihistaminikum (Dimetinden i.v. 4 mg) HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml 5 Stück, PZN 14039916	3,34 €
Prämedikation mit Antipyretikum (Paracetamol 2x 500 mg) PARACETAMOL HEUMANN 500 mg Tabletten, 20 Stück, PZN 16352066	0,32 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	52,87 € (EBM-Ziffer 01510)
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Bendamustin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	8,00 € (EBM-Ziffer 02100)
Bortezomib	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Intraarterielle Injektion	7,40 € (EBM-Ziffer 02331)
Cyclophosphamid	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	52,87 € (EBM-Ziffer 01510)
Doxorubicin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Vincristin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Ibrutinib	
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBsAg	5,50 € (EBM-Ziffer 32781)
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBcAk	5,90 € (EBM-Ziffer 32614)
Cytarabin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	52,87 € (EBM-Ziffer 01510)
Temsirolimus	
Prämedikation mit Antihistaminika (Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg) DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml 10 Stück, PZN 17534817	2,27 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	100,00 €
Infusionstherapie	19,69 € (EBM-Ziffer 02101)
Fludarabin	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	100,00 €
Mitoxantron	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	100,00 €
Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®)	
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	52,87 € (EBM-Ziffer 01510)
Infusion Dauer mind. 10 Minuten	8,00 € (EBM-Ziffer 02100)
Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 500-1.000 mg) PARACETAMOL HEUMANN 500 mg Tabletten, 20 Stück, PZN 16352066	0,16 €-0,32 €
Prämedikation mit Antihistaminika (Diphenhydramin 12,5 mg bis 25 mg) HEVERT DORM 25 mg Tabletten, 50 Stück, PZN 02567828	0,25 €
FLUDARABIN HEXAL 25 mg/ml 5 Stück, PZN 00028412	104,65 €
ENDOXAN 1 g 6 Stück, PZN 06317577	19,84 €
Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)^a	
Rituximab (R-CHOP)	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBsAg	5,50 € (EBM-Ziffer 32781)
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBcAk	5,90 € (EBM-Ziffer 32614)
Prämedikation mit Antihistaminikum (Dimetinden i.v. 4 mg) HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml 5 Stück, PZN 14039916	3,34 €
Prämedikation mit Antipyretikum (Paracetamol 2x 500 mg) PARACETAMOL HEUMANN 500 mg Tabletten, 20 Stück, PZN 16352066	0,32 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	52,87 € (EBM-Ziffer 01510)
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Cyclophosphamid (R-CHOP)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Doxorubicin (R-CHOP)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Vincristin (R-CHOP)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Rituximab (R-DHAP)	
Prämedikation mit Antihistaminikum (Dimetinden i.v. 4 mg) HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml 5 Stück, PZN 14039916	3,34 €
Prämedikation mit Antipyretikum (Paracetamol 2x 500 mg) PARACETAMOL HEUMANN 500 mg Tabletten, 20 Stück, PZN 16352066	0,32 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	52,87 € (EBM-Ziffer 01510)
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Cytarabin (R-DHAP)	
Infusion Dauer mindestens 60 Minuten	19,69 € (EBM-Ziffer 02101)
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Cisplatin (R-DHAP)	
Prä- und Posthydratation mit Natriumchlorid 0,9% (Natriumchlorid 0,9% 3.000 ml [Min] bis 4.4000 ml [Max]) ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg.0,9% Mediph.Kunst. 500 ml, 10 Stück, PZN 19392273	1,17 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg. 0,9% Mediph. Kunst. 1.000 ml, 10 Stück, PZN 19392244	2,01 €
Diurese MANNITOL 10 500 ml, 10 Stück, PZN 7511100	9,11 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBcAk: Hepatitis-B-Core Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation erhoben. Lauer-Taxe-Stand: 01.07.2024	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die in Tabelle 3-22 dargestellten Kosten pro zusätzlich notwendige GKV-Leistung wurden die entsprechenden Ziffern aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das 3. Quartal 2024 herangezogen (40). Gemäß der Hilfstaxe sind Zuschläge von 100,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechnungsfähig (42). Die Angaben der Lauer-Taxe haben den Stand vom 01. Juli 2024.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pirtobrutinib			
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	mindestens eine Vorthherapie mit einem BTKi erhalten haben		
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Bendamustin in Kombination mit Rituximab			
Bendamustin	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vorthherapie mit einem BTKi erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.200 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^a	48,00€
Rituximab		HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)		5,90 €	
Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)		33,40 € ^b	
Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)		3,15 € ^b	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern		1.000 € ^b	
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)		528,70 € ^b	
Bortezomib			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vorthherapie mit einem BTKi erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.700 €
		Intraarterielle Injektion (EBM-Ziffer 02331)	125,80 €
Bortezomib in Kombination mit Rituximab			
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r	Zuschlag für die Herstellung einer	1.000 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Rituximab	MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	
		Intraarterielle Injektion (EBM-Ziffer 02331) ^a	74,00 €
		HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	46,76 € ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	4,41 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.400 € ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	740,18 € ^b
Lenalidomid			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Lenalidomid in Kombination mit Rituximab			
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Rituximab		HBV-Status: HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
		HBV-Status: HBcAk (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	40,08 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	3,78 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.200 € ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	634,44 € ^b
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)			
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg	5,50 €
		HBV-Status: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	40,08 € ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	3,78 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.200 € ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	634,44 € ^b
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	800,00 €
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	800,00 €
Vincristin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen,	800,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		zytostatikahaltigen Lösung	
Prednison		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)			
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg	5,50 €
		HBV-Status: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	33,40-40,08 € ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	3,15 €-3,78 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000,00 €-1.200,00 € ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	528,70 €-634,44 € ^b
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	600,00 €-800,00 €
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	600,00 €-800,00 €
Bortezomib		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	2.400,00 €-3.200,00 €
		Intraarterielle Injektion (EBM-Ziffer 02331) ^a	133,20 €-177,60 €
Prednison		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Ibrutinib			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg	5,50 €
		HBV-Status: HBcAk	5,90 €
R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)			
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg	5,50 €
		HBV-Status: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	33,40 € ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	3,15 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000 € ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	264,35 € ^b
Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.200,00 €
Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.800,00 €
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	951,66 €
Temsirolimus			
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine	Prämedikation mit Antihistaminika (Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg)	117,88 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Vorthherapie mit einem BTKi erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	5.200 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) ^a	1.023,88 €
R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)			
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vorthherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg	5,50 €
		HBV-Status: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	26,72 € ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	2,52 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	800,00 € ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	422,96 € ^b
Fludarabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.200 €
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.200 €
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	634,44 €
Mitoxantron			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab			
Chlorambucil	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Rituximab		HBV-Status: HBsAg	5,50 €
		HBV-Status: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	33,40 € ^b
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	3,15 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000 € ^b
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	528,70 € ^b
Venetoclax			
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Brexucabtagen autoleucel			
Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®)	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	158,61 €
		Fludarabin 30 mg/m² KOF (57,3 mg) an Tag 5, 4, 3 vor der Infusion	627,90 €
		Endoxan 500 mg/m² KOF (955 mg) an Tag 5, 4, 3 vor der Infusion	59,51 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 500-1.000 mg)	0,16 €-0,32 €
		Prämedikation mit Antihistaminika HEVERT DORM Tabletten (12,5-25 mg)	0,25 €
Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) ^c			
Rituximab (R-CHOP)	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	HBV-Status: HBsAg	5,50 €
		HBV-Status: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	10,02 €
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	0,95 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	300,00 €
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	158,61 €
Cyclophosphamid (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	300,00 €
Doxorubicin (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	300,00 €
Vincristin (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	300,00 €
Rituximab (R-DHAP)		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	10,02 €
		Prämedikation mit Antipyretika	0,95 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		(Paracetamol 2x 500 mg)	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	300,00 €
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) ^a	158,61 €
Cytarabin (R-DHAP)		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	59,07 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	600 €
Cisplatin (R-DHAP)		Prä- und Posthydratation mit 0,9%-iger NaCl-Lösung	18,05 € - 27,56 €
		Diurese mit 10%-iger Mannitol-Lösung	27,33 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	300,00 €
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	n. z.	n. z.
Autologe Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	n. z.	n. z.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
BTk: Bruton-Tyrosinkinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBcAk: Hepatitis-B-Core Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); mg: Milligramm; n. z.: nicht zutreffend; 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; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Die in dieser Tabelle angegebenen Infusionszeiten wurden anhand der Fachinformation der jeweiligen Therapie ermittelt. Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten sowie der Jahrestherapiekosten des jeweiligen Therapieregimes werden die Infusionszeiten der einzelnen Wirkstoffe, die am gleichen Behandlungstag und über denselben Zugang erfolgen, aufaddiert. Für die Summe der Infusionsdauer des Therapieregimes wird die EBM-Ziffer herangezogen, welche die gesamte Infusionsdauer abdeckt und zur Berechnung der Infusionskosten herangezogen. b: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. In den Angaben zu den Zusatzkosten pro Patient pro Jahr sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab-Erhaltungstherapie enthalten. c: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation erhoben.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pirtobrutinib					
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit r/t MCL, welche mindestens	143.846,63 €	-	-	143.846,63 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben				
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Bendamustin in Kombination mit Rituximab					
Bendamustin	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	5.121,74 €	48,00 €	1.200,00 €	6.369,74 €
Rituximab ^{a,b}		31.037,26 €	576,65 €	1.000,00 €	32.613,91 €
Summe		38.983,65 €			
Bortezomib					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	11.907,48 €	125,80 €	1.700,00 €	13.733,28 €
Bortezomib in Kombination mit Rituximab					
Bortezomib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	3.502,20 €	74,00 €	2.000,00 €	5.576,20 €
Rituximab ^b		38.842,72 €	802,75 €	1.400,00 €	41.045,47 €
Summe		46.621,67 €			
Lenalidomid					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL,	463,41 €	-	-	463,41 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben				
Lenalidomid in Kombination mit Rituximab					
Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	427,76 €	-	-	427,76 €
Rituximab ^b		33.293,76 €	689,70 €	1.200,00 €	35.183,46 €
Summe		35.611,22 €			
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)					
Rituximab ^b	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	33.293,76 €	689,70 €	1.200,00 €	35.183,46 €
Cyclophosphamid		256,28 €	-	800,00 €	1.056,28 €
Doxorubicin		2.096,64 €	-	800,00 €	2.896,64 €
Vincristin		275,28 €	-	800,00 €	1.075,28 €
Prednison		98,51 €	-	-	98,51 €
Summe	40.310,17 €				
VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)					
Rituximab ^b	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	27.744,80 €-33.293,76 €	605,89 €-711,63 €	1.000,00 €-1.200,00 €	29.350,69 €-35.205,39 €
Cyclophosphamid		192,21 €-256,28 €	-	600,00 €-800,00 €	792,21 €-1.056,28 €
Doxorubicin		1.572,48 €-2.096,64 €	-	600,00 €-800,00 €	2.172,48 €-2.896,64 €
Bortezomib		4.202,64 €-5.603,52 €	133,20 €-177,60 €	2.400,00 €-3.200,00 €	6.735,84 €-8.981,12 €
Prednison		73,88 €-98,51 €	-	-	73,88 €-98,51 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Summe	39.125,10 €-48.237,94 €				
Ibrutinib					
Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	100.061,88 €	11,40 €	-	100.073,28 €
R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin)					
Rituximab ^b	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	27.744,80 €	312,30 €	1.000,00 €	29.057,10 €
Bendamustin		5.121,74 €	-	1.200,00 €	6.321,74 €
Cytarabin		1.294,92 €	951,66 €	1.800,00 €	4.046,58 €
Summe	39.425,42 €				
Temsirolimus					
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	218.781,75 €	1.141,76 €	5.200,00 €	225.123,51 €
R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)					
Rituximab ^b	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie	22.195,84 €	463,60 €	800,00 €	23.459,44 €
Fludarabin		1.255,80 €	-	1.200,00 €	2.455,80 €
Cyclophosphamid		139,08 €	634,44 €	1.200,00 €	1.973,52 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Mitoxantron	mit einem BTKi erhalten haben	891,72 €	-	400,00 €	1.291,72 €
Summe	29.180,48 €				
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Chlorambucil	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	159,26 €	-	-	159,26 €
Rituximab ^{a,b}		31.037,26 €	576,65 €	1.000,00 €	32.613,91 €
Summe	32.773,17 €				
Venetoclax					
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	72.697,59 €	-	-	72.697,59 €
Brexucabtagen autoleucel					
Brexucabtagen autoleucel (Tecartus [®])	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	271.000,00 €	854,43 €-854,59 €	600,00 €	272.454,43 €-272.454,59 €
Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) ^c					
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche	16.646,90 €	350,56 €	600,00 €	17.597,46 €
Cyclophosphamid		96,11 €	-	300,00 €	396,11 €
Doxorubicin		786,24 €	-	300,00 €	1.086,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Vincristin	mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	103,23 €	-	300,00 €	403,23 €
Prednison		36,94 €	-	-	36,94 €
Dexamethason		41,29 €	-	-	41,29 €
Cytarabin		863,28 €	59,07 €	600,00 €	1.522,35 €
Cisplatin		428,94	45,38 €-54,89 €	300,00 €	774,32 €-783,83 €
Summe R-CHOP/R-DHAP		19.002,93 €	455,01 €-464,52 €	2.400 €	21.857,94 €-21.867,45 €
Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation					
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	87.480,82 €-119.897,25 €	-	-	87.480,82 €-119.897,25 €
Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation					
Autologe Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r MCL, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTKi erhalten haben	66.415,31 €-97.093,82 €	-	-	66.415,31 €-97.093,82 €
BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); mg: Milligramm; 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; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Die Berechnung der Kosten erfolgte nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V, Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Absatz 1, Absatz 1a und Absatz 3b). Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb wird der Rabatt nach § 130a Absatz 3b abgezogen. Dabei ist der Rabatt gemäß § 130a Absatz 3b SGB V ein rein kalkulatorischer Rabatt, welcher zu einer Unterschätzung der Kosten zu Lasten der GKV führt. a: Bei den Wirkstoffkombinationen mit Rituximab wird jeweils in Zyklus 1 mit 375 mg/m² KOF und in den folgenden Regimen mit 500 mg/m² KOF Rixathon[®] verabreicht. Für den ersten Zyklus besteht die wirtschaftlichste Stückelung aus					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapienkosten pro Patient in Euro
Rixathon® 500 mg (2 Stück pro Packung) und Rixathon® 100 mg (2 Stück pro Packung). Hierbei werden die Kosten nach verbrauchten Einheiten berechnet, d. h. von den 2 Packungen à 100 mg werden 3 von 4 Einheiten und 1 Packung à 500 mg herangezogen und berechnet (43). Für die weiteren Zyklen ist Rixathon® 500 mg (2 Stück pro Packung) die wirtschaftlichste Packungsgröße. b: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. c: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation erhoben.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prävalenz und Inzidenz

Wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben, ist von einer Zielpopulationsgröße in Deutschland im Jahr 2024 von 31-103 Patienten auszugehen, die grundsätzlich für eine Therapie mit Pirtobrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Pirtobrutinib ist derzeit nicht abschätzbar, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pirtobrutinib nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Pirtobrutinib oder eines der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht (1).

Therapieabbrüche

Die Rate an Therapieabbrüchen in der Versorgungsrealität ist zum jetzigen Zeitpunkt schwer einzuschätzen. In der zulassungsrelevanten Studie BRUIN brachen 2,6% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die einen möglichen Zusammenhang mit Pirtobrutinib hatten, ab (44).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Pirtobrutinib behandelt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da zum aktuellen Zeitpunkt eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen nicht möglich ist, kann nicht valide geschätzt werden, welche Änderungen sich in den Jahrestherapiekosten ergeben werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen bezüglich des Behandlungsmodus und des Jahresverbrauchs, sowie der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und sonstigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels wurden der aktuellen Fachinformation entnommen. Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und den Rabatten nach § 130 SGB V und § 130a SGB V und wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2024) entnommen. Die Berechnungen wurden im Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: Oktober 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib. 2016.
3. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand der Information Februar 2021.
4. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Bendamustin medac 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand der Information: September 2023.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 02.07.2024]
6. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Informationen: November 2021.
7. Sandoz GmbH. Fachinformation Rixathon® (Rituximab) 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand der Information: November 2023.
8. Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, Lin TS, Porcu P, Li X, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. Cancer. 2011;117(11):2442-51.
9. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln. Stand der Informationen: August 2023.
10. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. Journal of clinical oncology. 2019;37(14):1188.
11. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister 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.
12. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand der Information: April 2024.
13. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml. Stand der Information: Juni 2023.
14. STADAPHARM GmbH. Fachinformation cellcristin® (Vincristinsulfat) 1 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: September 2020.
15. GALENpharma GmbH. Fachinformation Galen Prednison 5/10/20/50 mg GALEN® Tabletten. Stand der Information: März 2021.

16. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® (Ibrutinib) 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand der Information: Februar 2024.
17. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2020.
18. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Torisel® (Temsilolimus) 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juni 2022.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2024.
20. Hexal AG. Fachinformation Fludarabin HEXAL® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2021.
21. Hexal AG. Fachinformation Mitoxantron HEXAL MS 10 mg/5ml & 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juni 2023.
22. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® (Chlorambucil) 2 mg Filmdabletten Stand der Information: Juni 2022.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen - Änderung. 2023.
24. Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP, Wierda WG, Kumar A, Kipps TJ, 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. 2021;27(17):4690-5.
25. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto (Venetoclax) 10 mg/50 mg/100 mg Filmdabletten. Stand der Information: März 2024.
26. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: April 2024.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/mantelzell-lymphom-medikamentoes-tumorthherapie-protokolle/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 02.07.2024]
28. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg/ -40 mg Tabletten. Stand der Information: Januar 2022.
29. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: April 2023.
30. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Endergebnisse des Mikrozensus 2021). 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>. [Zugriff am: 23.02.2024]
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a

- SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6196/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf. [Zugriff am: 02.07.2024]
32. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen - Erste Fortschreibung. 2019.
33. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalen-Katalog 2024. Stand der Information 26. Februar 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20242>. [Zugriff am: 12.04.2024]
34. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der Jahrestherapiekosten (MCL). 2024.
35. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) - Modul 3A Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 2022.
36. Universitätsklinikum Bonn. DRG-Entgelttarif 2024 für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG. 2024. Verfügbar unter: https://www.ukbonn.de/site/assets/files/44360/01072024_drg_entgelttarif_ukb.pdf. [Zugriff am: 18.07.2024]
37. Bundesgesetzblatt. Gesetz zur Förderung der Qualität der stationären Versorgung durch Transparenz (Krankenhaustransparenzgesetz). 2024.
38. GKV-Spitzenverband (GKV). Bundesbasisfallwert (BBFW). 2024. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2024.pdf. [Zugriff am: 02.07.2024]
39. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 02.07.2024]
40. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2024. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>. [Zugriff am: 01.08.2024]
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung). 2021.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie). 2024.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert/refraktär). 2023.

44. Loxo Oncology Inc. Interim Clinical Study Report LOXO-BTK-18001. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Version 2.0. 2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Pirtobrutinib wurden der Fachinformation und dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen (1, 2).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Infrastruktur

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Es bestehen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Art der Anwendung

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 (Patienten sollten die Tabletten vor dem Schlucken nicht kauen, zerkleinern oder teilen). Sie kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden.

Patienten sollten die Dosis jeden Tag, ungefähr zur gleichen Uhrzeit, einnehmen.

Behandlungsdauer

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zur unzumutbaren Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

In der klinischen Studie wurden bei einer begrenzten Anzahl von Patienten unerwünschte Ereignisse durch Dosisreduktion behandelt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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.

Vergessene Einnahme

Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, nachdem ein Patient eine Dosis vergessen hat, ist die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden. Wenn Erbrechen auftritt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern mit der nächsten planmäßigen Dosis fortfahren.

Überdosierung

In der Phase-1-Studie, in der die Patienten wiederholte Dosen von bis zu 300 mg einmal täglich erhielten, wurde keine maximal verträgliche Dosis erreicht. In Studien mit gesunden Freiwilligen wurde bei Verabreichung einer maximalen Einzeldosis von 900 mg keine dosisabhängige Toxizität beobachtet. Anzeichen und Symptome einer Pirtobrutinib-Überdosierung wurden nicht festgestellt. Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Pirtobrutinib-Überdosierung.

Patienten, bei denen eine Überdosierung auftritt, müssen engmaschig überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu Dialysepatienten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pirtobrutinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Überwachungsmaßnahmen

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.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Nicht zutreffend.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Infektionen***

Bei mit Pirtobrutinib behandelten Patienten sind schwere Infektionen, einschließlich tödlicher Fälle, aufgetreten. Die am häufigsten gemeldeten Infektionen vom Grad 3 oder höher waren Pneumonie, COVID-19-Pneumonie, Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) und Sepsis. 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hämorrhagien

Bei mit Pirtobrutinib behandelten Patienten sind Blutungsereignisse, einschließlich tödlicher Fälle, mit und ohne Thrombozytopenie aufgetreten. Schwere Blutungsereignisse von Grad 3 oder höher, einschließlich gastrointestinaler Blutungen und intrakranialer Blutungen, wurden beobachtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht werden. Bei Patienten, die Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten, besteht möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Anwendung von Pirtobrutinib mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sollten Risiko und Nutzen abgewogen und eine zusätzliche Überwachung auf Anzeichen von Blutungen erwogen werden. Die Einnahme von Pirtobrutinib mit Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten wurde nicht untersucht.

Eine Dosisunterbrechung kann bei Blutungsereignissen 3. oder 4. Grades erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Absetzens von Pirtobrutinib für 3 bis 5 Tage vor und nach einer Operation sollte in Abhängigkeit von der Art der Operation und dem Blutungsrisiko abgewogen werden.

Zytopenien

Zytopenien 3. und 4. Grades, einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, traten bei mit Pirtobrutinib behandelten Patienten auf. Wenn medizinisch indiziert, sollte während der Behandlung das große Blutbild überwacht werden. Abhängig vom Grad der Zytopenie kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Vorhofflimmern/-flattern

Bei mit Pirtobrutinib behandelten Patienten wurden Vorhofflimmern und Vorhofflattern beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder mehreren kardiovaskulären Komorbiditäten in der Vorgeschichte. 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sekundäre Malignome

Bei mit Pirtobrutinib behandelten Patienten traten häufig sekundäre Malignome auf, wobei nichtmelanozytäre Hautkrebsarten am häufigsten vorkamen. Patienten sollten auf das Auftreten von Hautkrebs überwacht werden und angewiesen werden, sich vor Sonneneinstrahlung zu schützen.

Tumorlysesyndrom

Ein Tumorlysesyndrom (TLS) wurde während der Therapie mit Pirtobrutinib selten berichtet. Hochrisikopatienten für ein TLS sind diejenigen Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorlast hatten. Patienten sollten auf ein mögliches Risiko für TLS untersucht und entsprechend medizinischer Indikation engmaschig überwacht werden.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 200 mg Tagesdosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Pirtobrutinib wird primär über CYP3A4, UGT1A8 und UGT1A9 metabolisiert.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Pirtobrutinib***CYP3A-Inhibitoren***

In einer klinischen Studie erhöhte Itraconazol, ein starker CYP3A4-Hemmer, die Area under the Curve (AUC) von Pirtobrutinib um 48%, erhöhte aber die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) von Pirtobrutinib nicht. Diese Erhöhung der Pirtobrutinib-Exposition ist nicht klinisch relevant. Daher ist bei CYP3A-Inhibitoren keine Dosisanpassung von Pirtobrutinib erforderlich.

CYP3A-Induktoren

In einer klinischen Studie verringerte Rifampicin, ein starker CYP3A-Induktor, die AUC und $C_{\max}$ von Pirtobrutinib um 71% bzw. 42%. Obwohl zu erwarten ist, dass diese Verringerung der

Pirtobrutinib-Exposition nicht klinisch relevant ist, vermeiden Sie nach Möglichkeit starke CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin).

Gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpen-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Omeprazol, einem Protonenpumpen-Inhibitor, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pirtobrutinib-Pharmakokinetik beobachtet.

Auswirkungen von Pirtobrutinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel (Anstieg der Plasmakonzentration)

CYP2C8-Substrate

Pirtobrutinib ist ein moderater Inhibitor von CYP2C8. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und $C_{\max}$ von Repaglinid (einem Substrat von CYP2C8) um 130% bzw. 98%. Da Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von CYP2C8-Substraten erhöhen kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2C8-Substraten (z. B. Repaglinid, Dasabuvir, Selexipag, Rosiglitazon, Pioglitazon und Montelukast) Vorsicht geboten.

BCRP-Substrate

Pirtobrutinib ist ein moderater Inhibitor von BCRP. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und $C_{\max}$ von Rosuvastatin (einem BCRP-Substrat) um 140% bzw. 146%. Da Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von BCRP-Substraten erhöhen kann, ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin) Vorsicht geboten. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. hochdosiertes Methotrexat, Mitoxantron) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

P-gp Substrate

Pirtobrutinib ist ein schwacher Inhibitor von P-gp. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und $C_{\max}$ von Digoxin (einem P-gp-Substrat) um 35% bzw. 55%. Demnach kann Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von P-gp-Substraten erhöhen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Dabigatranetexilat und Digoxin) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

CYP2C19-Substrate

Pirtobrutinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C19. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und $C_{\max}$ von Omeprazol (einem CYP2C19-Substrat) um 56% bzw. 49%. Demnach kann Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten erhöhen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Phenobarbital und Mephenytoin) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

CYP-3A-Substrate

Pirtobrutinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A. Pirtobrutinib erhöhte die AUC und $C_{\max}$ von oral verabreichtem Midazolam (empfindliches CYP3A-Substrat) um 70% bzw. 58%. Pirtobrutinib hatte nach Exposition mit intravenös verabreichtem Midazolam keine klinisch relevante Auswirkung auf dieses. Demnach kann Pirtobrutinib die Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten erhöhen. Wenn die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Alfentanil, Midazolam, Tacrolimus) nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren und der Genotoxizität von Pirtobrutinib (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) kann Pirtobrutinib den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. 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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pirtobrutinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Pirtobrutinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pirtobrutinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Pirtobrutinib und für eine Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Pirtobrutinib auf die menschliche Fertilität vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anhang IIB der Fachinformation von Pirtobrutinib wird darauf hingewiesen, dass es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung handelt. Des Weiteren wird auf den Abschnitt 4.2. des Anhang I der Fachinformation verwiesen, in dem darauf hingewiesen wird, dass die Behandlung mit Pirtobrutinib von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden sollte, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Therapien hat.

Darüber hinaus ist laut Anhang IIC der Fachinformation die Einreichung regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR) vorgesehen. Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) alle 6 Monate PSUR vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD)-Liste – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist für Pirtobrutinib kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) vorgesehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anhang IID der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass der MAH die notwendigen, im vereinbarten Risk Management Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchführt (1).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Pirtobrutinib sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation, siehe Tabelle 3-25.

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Schwerwiegende Blutungen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Die Empfehlung, die Patienten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen zu untersuchen, befindet sich in Abschnitt 4.4 der Fachinformation. • Die Empfehlung, das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Gerinnungshemmern oder Thrombozytenaggregationshemmern bei gleichzeitiger Verabreichung mit Pirtobrutinib abzuschätzen, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Im selben Abschnitt wird darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Pirtobrutinib in Kombination mit Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten nicht untersucht wurde. • Die Empfehlung, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Absetzen von Pirtobrutinib für 3 bis 5 Tage vor und nach

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
	einer Operation, je nach Art des chirurgischen Eingriffs und des Blutungsrisikos, zu prüfen, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Eine Anleitung zur Dosisunterbrechung auf der Grundlage des Grades des Blutungsereignisses und dem Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie, befindet sich in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. • Der Hinweis an die verschreibenden Ärzte über verschiedene Blutungsereignisse als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Adverse Drug Reactions, ADR) für Pirtobrutinib befindet sich in Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.
Schwerwiegende Infektionen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Die Empfehlung, bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen eine Prophylaxe in Betracht zu ziehen, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Eine Anleitung zur Dosisunterbrechung auf der Grundlage des Grades der Infektion und dem Zusammenhang mit einer Neutropenie, befindet sich in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. • Der Hinweis an die verschreibenden Ärzte über verschiedene Infektionsereignisse als ADR für Pirtobrutinib, befindet sich in Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Die Empfehlung, die Patienten auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern zu untersuchen sowie ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, insofern die medizinische Indikation besteht, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Eine Anleitung zur Dosisunterbrechung auf der Grundlage des Grades des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns, befindet sich in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. • Der Hinweis an die verschreibenden Ärzte über die ADR Vorhofflimmern/Vorhofflattern, befindet sich in Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.
Wichtige potentielle Risiken	
Andere primäre bösartige Erkrankungen als Nicht-Melanom-Hautkrebs	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: • Die Empfehlung, die Patienten auf Anzeichen von Hautkrebs zu untersuchen, und der Hinweis zum Schutz vor Sonneneinstrahlung, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
Zweiter primärer Nicht-Melanom-Hautkrebs	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Die Empfehlung, die Patienten auf Anzeichen von Hautkrebs zu untersuchen, und der Hinweis zum Schutz vor Sonneneinstrahlung, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.
Fehlende Information	Keine
ADR: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Adverse Drug Reactions); EKG: Elektrokardiogramm Quelle: (3)	

Darüber hinaus wird in Anhang IIE der Fachinformation auf die spezifischen Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter besonderen Bedingungen hingewiesen:

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der MAH innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-26: Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter besonderen Bedingungen.

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei der Behandlung von Patienten mit Mantelzelllymphom (MCL) zu bestätigen, sollte der klinische Studienbericht der Phase-3-Studie LOXO-BTK-20019 (BRUIN MCL-321) zum Vergleich von Pirtobrutinib mit einem BTK-Inhibitor nach Wahl des Prüfers bei Patienten mit zuvor behandeltem BTK-Inhibitor-naivem MCL eingereicht werden bis zum	31. Dezember 2026
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma) Quelle: (3)	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation und dem EPAR von Pirtobrutinib entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: Oktober 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Jaypirca (Pirtobrutinib) EPAR - Product Information. 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). Jaypirca (Pirtobrutinib) EPAR - Risk Management Plan (Version 2.2). 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation für Pirtobrutinib ist Oktober 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: Oktober 2024.