

Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-27

Version: 1.0

Stand: 12.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2001

DOI: 10.60584/A25-27

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.02.2025

Interne Projektnummer

A25-27

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-27>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-27>.

Schlagwörter

Pirtobrutinib, Lymphom – Mantelzell-, Nutzenbewertung

Keywords

Pirtobrutinib, Lymphoma – Mantle-Cell, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Tobias Effertz
- Dorothee Ehlert
- Charlotte Guddat
- Kirsten Janke
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Pirtobrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.02.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem

Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.15
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
I 6 Literatur	I.18
I Anhang A Suchstrategien.....	I.19
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.20

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib	I.6
Tabelle 3: Pirtobrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib	I.10
Tabelle 5: Pirtobrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pirtobrutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Rituximab^e ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP^e (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)^e ▪ Ibrutinib^f ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)^g ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p>f. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.</p> <p>g. Brexucabtagen autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 04.02.2025, kurz vor der Dossier-einreichung, entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Gemäß Angaben des pU fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA am 28.07.2021 statt. In seinem Dossier bezieht sich der pU auf die in diesem Gespräch festgelegte Vergleichstherapie und gibt an, diese unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der Therapielandschaft anzupassen. Dabei weicht der

pU von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dahingehend ab, dass er zusätzlich eine Kombinationstherapie aus Rituximab + Chlorambucil sowie Bortezomib ± Rituximab als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt. Zudem berücksichtigt der pU die Einschränkung für eine Therapie mit Brexucabtagen autoleucel auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien nicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleiben die beschriebenen Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU weder geeigneten Daten zum Vergleich von Pirtobrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA noch gegenüber der von ihm angepassten Vergleichstherapie vorlegt.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA am 04.02.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei seinen Einschlusskriterien neben RCTs auch weitere Studien berücksichtigt.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Pirtobrutinib durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armige Phase-1/2-Studie BRUIN und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran. Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Zusätzlich berücksichtigt der pU in seiner Schlussfolgerung zum Zusatznutzen (Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers) das Ergebnis einer Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkompator auf Basis der Studie BRUIN und der retrospektiven Beobachtungsstudie SCHOLAR-2 für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die Betrachtung von Daten aus der 1-armigen Studie BRUIN zur Behandlung mit Pirtobrutinib ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Die vom pU vorgelegte MAIC-Analyse zum Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien BRUIN und SCHOLAR-2 ist für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht geeignet. Der pU diskutiert diese Analyse ausschließlich in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers und legt weder eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch eine Aufbereitung der zugrunde liegenden Daten für die MAIC-Analyse vor. Unabhängig von der mangelnden Aufarbeitung der Daten sind MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analyse nur für den Endpunkt Gesamtüberleben durchzuführen, nicht sachgerecht. Zudem liegt kein Effekt vor, für den in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pirtobrutinib.

Tabelle 3: Pirtobrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Rituximab^e ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP^e (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)^e ▪ Ibrutinib^f ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)^g ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.

d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).

e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.

f. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.

g. Brexucabtagen autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pirtobrutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Rituximab^e ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP^e (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)^e ▪ Ibrutinib^f ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)^g ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen. d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar. f. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt. g. Brexucabtagen autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 04.02.2025, kurz vor der Dossier-einreichung, entsprechend der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Gemäß Angaben des pU fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA am 28.07.2021 statt [2]. In seinem Dossier bezieht sich der pU auf die in diesem Gespräch festgelegte Vergleichstherapie und gibt an, diese unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der Therapielandschaft anzupassen. Dabei weicht der pU von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dahingehend ab, dass er zusätzlich eine Kombinationstherapie aus Rituximab + Chlorambucil sowie Bortezomib ± Rituximab als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt. Zudem berücksichtigt der pU die Einschränkung für eine Therapie mit Brexucabtagen autoleucel auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien nicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleiben die beschriebenen Abweichungen insgesamt ohne Konsequenz, da der pU weder geeigneten Daten zum Vergleich von Pirtobrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, noch gegenüber der von ihm festgelegten Vergleichstherapie vorlegt (zur Erläuterung siehe Kapitel I 3).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA am 04.02.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei seinen Einschlusskriterien neben RCTs auch weitere Studien berücksichtigt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pirtobrutinib (Stand zum 02.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 02.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 02.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 02.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pirtobrutinib (letzte Suche am 25.02.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Pirtobrutinib durch. Dabei identifiziert der pU die 1-armige Phase-1/2-Studie BRUIN [3] und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran. Zusätzlich berücksichtigt der pU in seiner Schlussfolgerung zum Zusatznutzen (Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers) das Ergebnis einer Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator auf Basis der Studie BRUIN und der retrospektiven Beobachtungsstudie SCHOLAR-2 für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der pU führt hierfür weder eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch, noch bereitet er die der MAIC-Analyse zugrunde liegenden Daten in Modul 4 A des Dossiers auf. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pirtobrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie BRUIN

Bei der Studie BRUIN handelt es sich um eine noch laufende, nicht kontrollierte Phase-1/2-Studie zur Behandlung mit Pirtobrutinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Die Studie BRUIN war Grundlage für die bedingte Zulassung von Pirtobrutinib durch die Europäische Arzneimittelagentur.

Die Studie besteht aus 3 Teilen. In Phase 1 wurde die empfohlene Phase-2-Dosis ermittelt. In Phase 2 erfolgt die Bewertung einer Monotherapie mit Pirtobrutinib in der empfohlenen Phase-2-Dosis. In Phase 1b wird Pirtobrutinib in Kombination mit Venetoclax sowie Pirtobrutinib in Kombination mit Rituximab und Venetoclax untersucht. Im Phase-2-Teil der Studie wurden die Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von ihrer Erkrankung und der Vortherapie in 1 von 7 Kohorten eingeschlossen, darunter auch 152 Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden (Kohorte 1: N = 124, Kohorte 7: N = 28). Die Behandlung mit Pirtobrutinib in Phase 2 der Studie erfolgt gemäß Fachinformation [4] in einer Dosierung von 200 mg 1-mal täglich.

Primärer Endpunkt des Phase-2-Teils der Studie ist die Gesamtansprechrage. Weitere Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Vom pU vorgelegte Auswertungen

Für seine Bewertung zieht der pU Ergebnisse der Studie BRUIN zu 3 verschiedenen Datenschnitten heran und berücksichtigt dabei je nach Datenschnitt und Endpunktkategorie unterschiedliche Analysepopulationen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben diskutiert der pU in seiner Schlussfolgerung zum Zusatznutzen (Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers) darüber hinaus eine MAIC-Analyse ohne Brückenkompator auf Basis der Ergebnisse der Studien BRUIN und der retrospektiven Beobachtungsstudie SCHOLAR-2.

Der pU schlussfolgert bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz, dass für Pirtobrutinib insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von mindestens beträchtlichem Ausmaß vorläge.

Vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die Betrachtung von Daten aus der 1-armigen Studie BRUIN zur Behandlung mit Pirtobrutinib ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Die vom pU vorgelegte MAIC-Analyse zum Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien BRUIN und SCHOLAR-2 ist für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht geeignet. Der pU diskutiert diese Analyse ausschließlich in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 A des Dossiers und legt weder eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor noch eine Aufbereitung der zugrunde liegenden Daten für die MAIC-Analyse. Unabhängig von der mangelnden Aufarbeitung der Daten sind MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [5]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Vergleiche sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [6]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib geeignet. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analyse nur für den Endpunkt Gesamtüberleben durchzuführen, nicht sachgerecht. Zudem liegt kein Effekt vor, für den in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass er nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommt.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pirtobrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pirtobrutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pirtobrutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben	individualisierte Therapie ^{b, c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Rituximab^e ▪ Lenalidomid ± Rituximab ▪ R-CHOP^e (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)^e ▪ Ibrutinib^f ▪ Temsirolimus ▪ Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien)^g ▪ Venetoclax ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p>f. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.</p> <p>g. Brexucabtagen autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von mindestens beträchtlichem Ausmaß ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-150 Pirtobrutinib [unveröffentlicht]. 2021.
3. Mato AR, Shah NN, Jurczak W et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet 2021; 397(10277): 892-901. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5).
4. Eli Lilly. Jaypirca [online]. 10.2024 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Pirtobrutinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Pirtobrutinib OR LOXO-305 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Pirtobrutinib OR LOXO-305 OR LOXO305 OR (LOXO 305)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Pirtobrutinib, LOXO-305, LOXO305

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.19
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.23
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.23
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.27
II 2.7 Versorgungsanteile	II.31
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.32
II 4 Literatur	II.33

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Auswahl der DRGs und (Zusatz-)entgelte des pUs für die Kostenberechnung der Stammzelltransplantation	II.20
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.27

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
M2Q	mindestens 2 Quartale
MCL	Mantelzell-Lymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen-und-Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-BAC	Rituximab + Bendamustin + Cytarabin
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
R-FCM	Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
TRM	Tumorregister München
VRCAP	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
ZE	Zusatzentgelt
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pirtobrutinib [1] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht in der Behandlung von BTK-Inhibitor-vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln mit denen ein gutes Ansprechen erreicht werden kann. Zudem seien eine möglichst gute Verträglichkeit und hohe Sicherheit sowie eine einfache Anwendung für die Patientinnen und Patienten von Bedeutung, um die teils erheblichen Toxizitäten zu vermeiden. Pirtobrutinib decke diesen therapeutischen Bedarf ab.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
Ausgangsbasis	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2019	–	83 166 711
1	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2024	–	1111–3691
2	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor	9,29	103–343
3	Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL	34,31	35–118
4	GKV-Anteil	87,70	31–103

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2019

Der pU zieht als Ausgangsbasis seiner Analyse die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamts für den Stichtag 31.12.2019 in Deutschland heran [2]. Nach diesem ergibt sich für das Jahr 2019 eine Bevölkerungszahl von 83 166 711 Personen.

Schritt 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2024

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2024 bildet der pU eine Spanne. Die untere Grenze basiert hierbei auf einer Inzidenz-, die obere Grenze auf einer 5-Jahres-Prävalenzangabe aus unterschiedlichen Quellen, die im Weiteren beschrieben werden. Die Angaben werden vom pU mit der Ausgangsbasis verrechnet und auf das Jahr 2024 extrapoliert.

Untere Grenze

Für die Berechnung der unteren Grenze zieht der pU Fallzahlen von Neuerkrankten mit MCL, identifiziert über den Code C83.1 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), aus Berichten von 4 Landeskrebsregistern (Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Schleswig-Holstein) sowie dem Tumorregister München für das Jahr 2019 heran [3-7]. Anschließend berechnet er die jeweiligen rohen Inzidenzraten unter Berücksichtigung der Einwohnerzahl des jeweiligen Bundeslandes (Fortschreibung der Bevölkerungszahlen auf Grundlage des Zensus 2011) bzw. der im Tumorregister München (TRM) erfassten Bevölkerung im Jahr 2019 [7-11] und bildet über diese nachfolgend einen gewichteten Mittelwert von 1,31 pro 100 000 Personen. Übertragen auf die Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 [2] ergibt sich eine Zahl von 1087 neu am MCL erkrankten Personen.

Obere Grenze

Für die Schätzung der oberen Grenze der Patientenzahlen zieht der pU eine Datenbankabfrage (Datenstand: 13.09.2022) beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) heran [12], in welcher er die alters- und geschlechtsspezifischen 5-Jahres-Prävalenzen im Jahr 2019 für die ICD-10-Codes C82 bis C88 der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gebündelt abfragt (insgesamt 64 083 Personen; Frauen: 29 110; Männer: 34 973). Auf diese Fallzahlen wendet der pU anschließend einen Anteilswert des MCL an allen NHL von 4 % für Frauen und 7 % für Männer an, den er aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2019/2020 des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) entnommen hat [13]. Dies ergibt eine 5-Jahres-Prävalenz von 3613 Patientinnen und Patienten mit MCL (1164 Frauen; 2448 Männer) im Jahr 2019.

Extrapolation mittels Steigerungsrate

Da das MCL überwiegend ältere Menschen betrifft, geht der pU vor dem Hintergrund des demografischen Wandels von einer steigenden Inzidenz und Prävalenz des MCL in den kommenden Jahren aus. Zur Abschätzung dieser Steigerung ermittelt der pU unter Verweis auf das Vorgehen im Dossier zu Zanubrutinib [14] eine jährliche Steigerungsrate auf Basis der Veränderung des Anteils über 60-jähriger Personen an der Gesamtbevölkerung im Zeitraum von 2020 bis 2029. Für die Entwicklung der Altersstruktur greift er zunächst auf die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes für die Jahre 2020 bis 2023 und die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in der Variante 10 (G1-L1-W1; niedrige Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) für die Jahre 2024 bis 2029 zurück [2,15]. Anschließend ermittelt er eine jährliche prozentuale Steigerung des Anteils der über 60-jährigen Personen an der Gesamtbevölkerung über diesen Zeitraum mittels linearer Regression. Mit der ermittelten Steigerungsrate von 0,43 % prognostiziert er eine untere Grenze von 1111 und eine obere Grenze von 3691 Personen mit MCL für das Jahr 2024.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor

Zur Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit MCL, die einen BTK-Inhibitor erhalten haben, greift der pU auf eine retrospektive Routinedatenanalyse mit anonymisierten Daten zum Versorgungsalltag von MCL-Erkrankten zurück [16]. Dem Studienbericht zufolge basiert diese auf Abrechnungsdaten gesetzlich Versicherter von insgesamt 7 Betriebskrankenkassen aus dem Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2022.

Laut pU wurden in die Routinedatenanalyse erwachsene Versicherte mit MCL-Diagnose (ICD-10-Code C83.1) zwischen 2013 und 2022 als gesichert diagnostiziert angesehen, wenn diese in mindestens 2 von 4 aufeinanderfolgenden Quartalen im ambulanten oder stationären Bereich (mindestens 2 Quartale [M2Q]-Kriterium) eine Diagnose mit MCL aufwiesen. Hierbei musste der ICD-10-Diagnosecode C83.1 entweder im ambulanten Bereich mit dem Zusatz „gesichert“ oder im stationären Bereich als Hauptdiagnose codiert worden sein. Weitere Einschlusskriterien waren ein auf MCL bezogener diagnosefreier Vorbeobachtungszeitraum von mindestens 2 Jahren sowie ein durchgängiger Versichertenstatus über den Beobachtungs- und Vorbeobachtungszeitraum. Die Stichprobe des aktuellsten Studienjahrs 2022 umfasste hierbei eine Grundgesamtheit von 3 556 841 gesetzlich Versicherten. Nach Angaben des Studienberichts wurden die beobachteten Fallzahlen alters- und geschlechtsadjustiert anhand demografischer Daten des Bundesministeriums für Gesundheit auf die GKV-Population hochgerechnet [16].

Für das Jahr 2022 gibt der pU 460 an MCL erkrankte Versicherte sowie eine auf die GKV-Bevölkerung hochgerechnete Prävalenzrate von 10,98 pro 100 000 Versicherte an. Von diesen haben 44 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten (1,02

pro 100 000 GKV-Versicherten). Dem Studienbericht ist zu entnehmen, dass die Operationalisierung von BTK-Inhibitoren über die Dokumentation des Wirkstoffes Ibrutinib erfolgte. Bezogen auf die Prävalenzrate der MCL-Erkrankten berechnet der pU einen Anteilswert von 9,29 % Patientinnen und Patienten mit BTK-Inhibitor. Bei Übertragung dieses Anteilswerts auf die untere und obere Grenze des vorherigen Schritts ergibt sich eine Spanne von 103 bis 343 Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL

Weiterhin nimmt der pU eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten vor, die nach einer Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor eine refraktäre oder rezidierte MCL-Erkrankung aufweisen. Dies operationalisiert er über eine bei den Patientinnen und Patienten in den Routinedaten nach einer Therapie mit einem BTK-Inhibitor dokumentierte weitere Antikrebstherapie [16]. Laut Studienbericht haben 15 Patientinnen und Patienten nach BTK-Inhibitor eine Antikrebstherapie im Studienjahr 2022 erhalten. Dies entspricht einer hochgerechneten Prävalenzrate von 0,35 pro 100 000 GKV-Versicherte. Bezogen auf die ermittelte Prävalenzrate der Versicherten nach Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor aus dem vorherigen Schritt berechnet der pU einen Anteilswert von 34,31 % Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidiviertem MCL. Dies entspricht 35 bis 118 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % [2,17] ermittelt der pU eine Anzahl von 31 bis 103 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch durch das methodische Vorgehen des pU insgesamt unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe dieser Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCL im Jahr 2024

Für die Ermittlung einer jährlichen Steigerungsrate greift der pU unter anderem auf die Fortschreibung des Bevölkerungsstandes für die Jahre 2020 bis 2023 auf Basis des Zensus von 2011 zurück [2]. Es ist darauf hinzuweisen, dass mittlerweile ein neuer Datenstand auf Basis des Zensus von 2022 für die Jahre 2022 und 2023 vorliegt [18], der insgesamt allerdings nur zu geringfügigen Abweichungen führt.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass sich durch die Ermittlung einer Steigerungsrate der Erkrankten des MCL über das Bevölkerungswachstum an der Gesamtbevölkerung

Unsicherheit ergibt, da die Entwicklung der Erkrankung möglicherweise von der Bevölkerungsentwicklung abweicht.

Darüber hinaus basieren die für die Anzahl der an MCL erkrankten Patientinnen und Patienten in der oberen Grenze herangezogenen geschlechterspezifischen Anteile des MCL an allen NHL-Fallzahlen [13] auf Angaben zu neu erkrankten Personen. Eine Übertragung auf die 5-Jahres-Prävalenz ist unsicher, da diese auch Patientinnen und Patienten enthält, welche seit mehreren Jahren erkrankt sind.

Zu den Schritten 2 und 3: Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor und mit refraktärem oder rezidiertem MCL

Es ist unklar, ob durch das vom pU gewählte M2Q-Kriterium Patientinnen und Patienten mit jeweils 1 Diagnose im ambulanten und stationären Bereich ausgeschlossen worden sind. Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten mit nur 1 Hauptdiagnose im stationären Bereich nicht berücksichtigt. Zudem wird in den Limitationen des Studienberichts erwähnt, dass die Verwendung des M2Q-Kriteriums zu einer Unterschätzung von Inzidenz und Prävalenz im letzten Studienjahr 2022 führt, da eine Erstdiagnose im letzten Quartal des letzten Studienjahres nicht durch eine weitere Diagnose in den folgenden 3 Quartalen abgesichert werden kann [16]. Hierfür spricht ebenfalls, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Studienjahr 2021 höher liegt als im Studienjahr 2022.

Dem eingereichten Studienbericht sind zu den Wirkstoffen der weiteren Antikrebstherapien keine Angaben zu entnehmen (z. B. zu Anatomisch-Therapeutisch-Chemische(ATC)-Codes in Schritt 3) [16]. Somit ist die Analyse der weiteren Antikrebstherapien nicht nachvollziehbar, nicht bewertbar und damit mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus ist dem Studienbericht des pU zu entnehmen, dass die Gabe eines BTK-Inhibitors bzw. einer weiteren Antikrebstherapie lediglich für das aktuelle Studienjahr berücksichtigt wurde. Damit sind Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, welche in Vorjahren bereits eine Behandlung mit einem BTK-Inhibitor und einer weiteren Antikrebstherapie erhalten haben und nun im aktuellen Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Pirtobrutinib infrage kommen. Dies führt zu einer Unterschätzung.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem MCL

In den analysierten Routinedaten sind nur die Patientinnen und Patienten mit einer dokumentierten weiteren Antikrebstherapie erfasst, allerdings nicht jene, die ohne eine Verschreibung dennoch für eine Behandlung aufgrund eines Rezidivs oder infolge von Refraktärität infrage kommen.

Der pU berechnet den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer weiteren Antikrebstherapie auf Grundlage von allen Patientinnen und Patienten, welche eine Behandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben. Allerdings geht aus dem Studienbericht

hervor, dass nicht alle Patientinnen und Patienten nach dem Erhalt eines solchen in einer Follow-up-Periode im Studienjahr 2022 beobachtet wurden, sodass nicht zu allen Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 Daten über eine mögliche weitere Antikrebstherapie vorliegen. Dies führt zu einer tendenziellen Unterschätzung, da sich bei Berechnung des Anteilswerts bezogen auf alle diejenigen mit Follow-up-Periode ein höherer Anteilswert ergibt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für die Einordnung der Patientenzahlen steht 1 früheres Verfahren zu Brexucabtagen autoleucel aus dem Jahr 2021 in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet (rezidiviertes oder refraktäres MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen) zur Verfügung [19]. Die Einordnung der Patientenzahlen des vorliegenden Verfahrens wird auf Basis der Patientenzahlen des Beschlusses von Brexucabtagen autoleucel vorgenommen (ca. 105 bis 150 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) [20]. Die vom pU ermittelte Spanne von 31 bis 103 Patientinnen und Patienten liegt unterhalb der beschlossenen Patientenzahlen [19,20] und ist aus den oben genannten methodischen Gründen vor allem in Bezug auf die verwendete Routinedatenanalyse als unterschätzt zu bewerten. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass das damalige Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten erst ab der Drittlinie umfasste, im aktuellen Verfahren allerdings bereits Patientinnen und Patienten ab Zweitlinientherapie Berücksichtigung finden.

II 1.3.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da überwiegend ältere Personen am MCL erkranken, geht der pU, vor dem Hintergrund des demografischen Wandels in Deutschland, davon aus, dass Inzidenz sowie Prävalenz und damit auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren zunehmen werden. Da es sich allerdings beim MCL um eine seltene Erkrankung handele, sei die Zunahme der Fallzahlen gering. Auf Basis seiner berechneten Steigerungsrate von 0,43 % (siehe Schritt 2 in Abschnitt II 1.3.1) prognostiziert der pU 32 bis 105 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2029 in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pirtobrutinib	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben	31–103	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist durch das methodische Vorgehen des pU insgesamt unterschätzt. Maßgebliche Gründe ergeben sich aus Restriktionen bei der Selektion der Patientenpopulation.
a. Angabe des pU BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Rituximab
- Lenalidomid ± Rituximab,
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab),
- Ibrutinib,
- Temsirolimus,
- Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien),
- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT).

Allgemeine Hinweise zur Darstellung und Bewertung der Kosten

Der pU liefert zusätzlich Angaben für eine Monotherapie mit Bortezomib, eine Kombinationstherapie mit Rituximab + Bortezomib sowie eine Kombinationstherapie mit Rituximab + Chlorambucil. Da diese Therapien keine Bestandteile der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, werden die zugehörigen Kostenangaben des pU nachfolgend nicht bewertet.

Zudem macht der pU Kostenangaben für die Induktionstherapie aus R-CHOP und R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), welche laut pU im Rahmen der Vorbereitung auf eine alloSZT bzw. autoSZT anfallen und im Folgenden dargestellt und bewertet werden.

Im Anwendungsgebiet zugelassen sind neben Pirtobrutinib die Wirkstoffe Ibrutinib, Temsirolimus, Lenalidomid (als Monotherapie) und Brexucabtagen autoleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien) [21-24].

Der G-BA gibt den Hinweis, dass R-FCM, R-CHOP und Bendamustin + Rituximab im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [25] verordnungsfähig sind. Der Anlage VI zur Arzneimittelrichtlinie ist zu entnehmen, dass bei Anwendung von Rituximab in der Indikation MCL sämtliche in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung enthaltene Hinweise auf die Indikation „Non-Hodgkin-Lymphom“ zu beachten seien.

Weiterhin führt der G-BA aus, dass die Therapieoptionen Lenalidomid + Rituximab, VRCAP, R-BAC sowie Venetoclax zulassungsüberschreitend eingesetzt werden und maßgebliche Evidenz aus 1-armigen Studien vorliege.

Ebenso könne laut G-BA im Anschluss an die rituximabhaltigen Kombinationstherapien ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden. Der pU setzt diese regelhaft bei allen Kombinationstherapien mit Rituximab an. Dieses Vorgehen des pU führt zum ausschließlichen Ausweis einer Obergrenze des Verbrauchs bzw. der Jahrestherapiekosten der rituximabhaltigen Kombinationstherapien. Bei Verzicht auf eine Erhaltungstherapie mit Rituximab fallen Verbrauch und Jahrestherapiekosten entsprechend geringer aus.

Der pU stellt die Kosten für alle Therapiekomponenten mit Ausnahme der autoSZT bzw. alloSZT für den ambulanten Bereich dar. Für die autoSZT und alloSZT zieht der pU die Kosten gemäß Erlösen aus diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) heran.

Der pU zieht für die Behandlungsmodi und Dosierungsschemata bei den in Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen Pirtobrutinib, Ibrutinib, Temsirolimus, Lenalidomid in der Monotherapie und Brexucabtagen autoleucel die jeweiligen Fachinformationen unter Berücksichtigung des jeweiligen Abschnitts 5.1 heran [21-24,26].

Bezüglich der rituximabhaltigen Therapieoptionen, welche teilweise gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [25] verordnungsfähig sind, bezieht sich der pU für die Behandlungsmodi und Dosierungsschemata neben den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe auch auf weitere Quellen wie z. B. Angaben aus der Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie [25] sowie die Therapieprotokolle der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [27], die in den jeweiligen Abschnitten beschrieben und bewertet werden.

Bezüglich der Angaben zu Venetoclax zieht der pU die Tragenden Gründe des G-BA zu Brexucabtagen autoleucel [28], eine Studie von Davids et al. (2021) [29] sowie die Fachinformation zu Venetoclax [30] heran.

Für die Bewertung der Kosten von Pirtobrutinib und den Kosten der im Anwendungsgebiet zugelassenen zweckmäßigen Vergleichstherapien Ibrutinib, Temsirolimus, Lenalidomid als Monotherapie und Brexucabtagen autoleucel werden vorrangig die jeweiligen Fachinformationen unter Berücksichtigung des Abschnitts 5.1 herangezogen [21-24,26]. Für die übrigen Therapien werden zusätzlich zu den vom pU verwendeten Quellen Angaben aus den folgenden Quellen berücksichtigt:

- Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [31], der European Society for Medical Oncology (ESMO) [32] sowie der DGHO [27]. Leitlinien anderer deutscher Fachgesellschaften zum MCL liegen nicht vor.
- Weitere Quellen zu klinischen Studien, die vom G-BA benannt oder den ESMO-, NCCN- bzw. DGHO-Empfehlungen zu entnehmen sind, falls die Empfehlungen selber keine hinreichend konkreten Angaben zu Behandlungsmodus und Dosierungsschemata enthielten.

Identifizierte Abweichungen von den Angaben des pU werden in den entsprechenden Abschnitten kommentiert.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pirtobrutinib, Lenalidomid in der Monotherapie, Ibrutinib, Temsirolimus und Brexucabtagen autoleucel entsprechen den Fachinformationen [21-24,26]. Der pU weist bei allen Kombinationstherapien mit Rituximab eine Erhaltungstherapie mit Rituximab im Anschluss an die Induktionsphasen aus. Der vom pU hierbei angesetzte Behandlungsmodus entspricht laut Fachinformation von Rituximab [33] der Erhaltungstherapie beim nicht vorbehandelten follikulären Lymphom nach Ansprechen auf eine Induktionstherapie. Die Rituximab-Gabe erfolgt demnach alle 2 Monate im Anschluss an die letzte Gabe von Rituximab in der Kombinationstherapie für insgesamt 2 Jahre. Eine Erhaltungstherapie ist allerdings gemäß dem Hinweis des G-BA nicht bei allen Patientinnen und Patienten indiziert. Darüber hinaus kann eine Erhaltungstherapie gemäß den Ausführungen in der Fachinformation [33] bei rezidivierendem / refraktärem follikulären Lymphom in Form einer Behandlung alle 3 Monate erfolgen. Dies führt zu einer geringeren Anzahl an Behandlungstagen im Behandlungsjahr.

Für die Therapie mit Bendamustin + Rituximab, die nach Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [25] für die Indikation MCL verordnungsfähig ist, zieht der pU den Behandlungsmodus aus den Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA im Verfahren zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 heran [34]. Die darin enthaltenen Angaben beziehen sich allerdings auf das Anwendungsgebiet der chronischen lymphatischen Leukämie. In den Empfehlungen der ESMO sowie des NCCN wird auf eine Studie von Rummel et al. (2013) [35] verwiesen, in welcher ein Behandlungsmodus von bis zu 6 Zyklen à 28 Tagen für das Anwendungsgebiet MCL in der Erstlinie angegeben wird.

Dies entspricht den Angaben des pU. In den NCCN-Empfehlungen wird weiterhin auf eine Studie von Rummel et al. (2016) [36] verwiesen, die dieses Behandlungsschema auch für die Zweitlinienbehandlung ansetzt.

Für Lenalidomid + Rituximab zieht der pU neben den Fachinformationen [23,33] 2 Publikationen zu klinischen Studien von Leonard et al. (2019) [37] sowie Wang et al. (2012) [38] heran und weist auf dieser Grundlage eine Behandlungsdauer von 12 Zyklen à 28 Tagen mit einer Gabe von Lenalidomid an Tag 1 bis 21 eines jeden Zyklus sowie einer Gabe von Rituximab im 1. Zyklus an den Tagen 1, 8, 15 und 22 sowie an Tag 1 der Zyklen 2 bis 5 aus. Der Studie von Wang et al. (2012), auf die auch in den ESMO-, sowie NCCN-Empfehlungen [31,32] verwiesen wird, lässt sich entnehmen, dass die Gabe von Rituximab lediglich im 1. Zyklus erfolgt. Das Behandlungsschema der vom pU ebenfalls zitierten Studie von Leonard et al. (2019) [37] entspricht den Angaben des pU für die Kombinationstherapie. Damit können auch weniger Behandlungstage mit Rituximab erfolgen.

Für die Kombinationstherapie R-CHOP verweist der pU auf die Fachinformationen der betreffenden Kombinationspartner [33,39-42]. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [25] ist weiterhin zu entnehmen, dass das Zyklusintervall 3 Wochen mit insgesamt bis zu 8 Zyklen beträgt. Dies entspricht den Angaben des pU. Weiterhin entsprechen die Angaben des pU zum Behandlungsmodus der Komponenten der Chemotherapie den Angaben in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie zur Erstlinientherapie.

Für den Behandlungsmodus von VRCAP zieht der pU das Therapieprotokoll der DGHO heran [27]. Demnach wird Rituximab sowie Cyclophosphamid und Doxorubicin jeweils am 1. Tag eines sich wiederholenden 21 Tage Zyklus verabreicht. Die Gabe von Bortezomib erfolgt an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines jeden Zyklus. Prednison wird an den Tagen 1 bis 5 gegeben. Der pU setzt 6 bis 8 Zyklen à 21 Tage für die Kombinationstherapie an. Die Angaben stimmen mit den in der ESMO- sowie NCCN-Empfehlungen zitierten Literatur zur Erstlinientherapie [43,44] überein.

Für R-BAC verweist der pU auf das Therapieprotokoll der DGHO [27] und setzt 6 Zyklen mit je 28 Tagen für die Kombinationstherapie sowie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab mit 1 Gabe alle 8 Wochen für 4 weitere Zyklen an. Der DGHO-Empfehlung sowie der dort zitierten Studie von Visco et al. (2013) [45], auf welche ebenfalls die NCCN-Empfehlungen referenziert, sowie der vom G-BA hinzugezogenen Quelle von McCulloch et al. (2020) [46] sind allerdings abweichend 4 bis 6 Behandlungszyklen zu entnehmen. Eine neue Studie von Visco et al. (2017) [47] auf die die ESMO-Empfehlung verweist, weist einen Behandlungsmodus von bis zu 6 Zyklen auch für die Zweitlinienbehandlung aus. Insgesamt wäre die Abbildung durch eine Spanne angemessener gewesen.

Den Behandlungsmodus für R-FCM entnimmt der pU direkt der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [25]. Dies ist nachvollziehbar. Der pU setzt eine Rituximab-Erhaltungstherapie im Anschluss an die Kombinationstherapie an, die der Fachinformation in Verbindung mit Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie [33] entspricht.

Für das Behandlungsschema zu Venetoclax zieht der pU den Beschluss des G-BA zu Brexucabtagen autoleucel [48] heran, in welchem Venetoclax als Off-Label-Use im vorliegenden Anwendungsgebiet benannt ist. Ferner zitiert der pU die Fachinformation zu Venetoclax [27] sowie eine Publikation von Davids et al. (2021) [29] zu einer klinischen Phase-1-Studie zu Venetoclax, welcher zu entnehmen ist, dass der Wirkstoff täglich zu verabreichen ist. Die Empfehlungen des NCCN sowie der ESMO verweisen auf eine frühere Studie von Davids et al. (2018) [49], der ebenfalls eine tägliche Gabe von Venetoclax im vorliegenden Anwendungsgebiet zu entnehmen ist. Die Studie wird darüber hinaus ebenfalls in der DGHO-Empfehlung referenziert [27]. Auch der vom G-BA hinzugezogenen Studie von Eyre et al. (2019) [50] ist eine tägliche Gabe zu entnehmen. Dies stimmt mit den Angaben des pU zum Behandlungsmodus überein.

Die Hochdosistherapie mit anschließender alloSZT oder autoSZT besteht laut pU aus 6 Zyklen Induktionstherapie in denen sich R-CHOP (Behandlungsmodus siehe oben) und R-DHAP abwechseln. Der pU verweist hierzu ausschließlich auf die Fachinformationen der Therapiekomponenten [33,39-42,51-53], denen allerdings kein konkretes Schema für DHAP zu entnehmen ist. Der vom pU angegebene Behandlungsmodus der alternierenden R-CHOP / R-DHAP Gabe entspricht aber den Empfehlungen der ESMO, des NCCN sowie der DGHO [31,32] bzw. der dort referenzierten Studie von Hermine et al. (2016) [54] zur autoSZT. Der pU macht keine Angaben zu den Therapiekomponenten einer Konditionierung im Anschluss an die Induktionschemotherapie mit R-CHOP / R-DHAP. Sowohl bei der alloSZT wie auch der autoSZT geht der pU von einer einmaligen Infundierung aus. Dies ist nachvollziehbar.

Für Lenalidomid in der Monotherapie, Venetoclax, Ibrutinib und Tamsirolimus ist in den jeweiligen Fachinformationen [21-23,30] keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pirtobrutinib, Lenalidomid in der Monotherapie, Ibrutinib, Tamsirolimus und Brexucabtagen autoleucel entsprechen den Fachinformationen [21-24,26]. Die Angaben des pU zur Kombinationstherapie aus R-CHOP, VRCAP, R-FCM und der alternierenden Induktionschemotherapie R-CHOP / R-DHAP entsprechen den im Abschnitt zuvor genannten zum Abgleich hinzugezogenen Quellen [25,43,44,54]. Die Angaben

des pU zum Verbrauch von Rituximab in der Erhaltungstherapie bei den infrage kommenden Therapieoptionen entsprechen den Angaben der Fachinformation zum nicht vorbehandelten folliculären Lymphom [33] bzw. den Angaben aus Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [25]. Unter Berücksichtigung einer Erhaltungstherapie gemäß der Fachinformation [33] bei rezidivierendem / refraktärem folliculären Lymphom mit einer Gabe alle 3 Monate ergibt sich ein geringerer Verbrauch im Behandlungsjahr. Wenn keine Erhaltungstherapie mit Rituximab angesetzt wird, ist der Verbrauch ebenfalls entsprechend geringer.

Es ist weiterhin auf folgendes hinzuweisen: Für die Kombinationstherapie Bendamustin + Rituximab zieht der pU ein Dosierungsschema aus den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Ibrutinib heran [34], welches sich allerdings auf die chronische lymphatische Leukämie bezieht. Für die Kombinationstherapie von Bendamustin + Rituximab weisen die Studien von Rummel et al. (2013) sowie Rummel et al. (2016) [35,36] mit 90 mg/m² Körperoberfläche (KOF) anstatt 70 mg/m² KOF an Tag 1 und 2 eines jeden Zyklus der Kombinationstherapie eine höhere Dosierung von Bendamustin aus.

Für Lenalidomid + Rituximab entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch der Studie von Leonard et al. (2019) [37]. Die in den ESMO- und NCCN-Empfehlungen und ebenfalls durch den pU referenzierte Studie von Wang et al. (2019) [38] sieht davon abweichend keine Rituximab-Gabe in den Zyklen 2 bis 5 vor. Der Rituximab-Verbrauch kann in dieser Therapieoption daher auch geringer ausfallen.

Für R-BAC weist der pU einen Verbrauch für 6 Zyklen der Kombinationstherapie entsprechend der DGHO- sowie NCCN-Empfehlung zitierten Quelle aus [45]. Es sei darauf hingewiesen, dass im Rahmen der von ESMO- und NCCN-Empfehlungen ebenfalls aufgeführten Studie von Visco et al. (2017) [47] eine niedrigere Gabe mit 500 mg/m² KOF Cytarabin verabreicht werden kann. Da zusätzlich 4 bis 6 Behandlungszyklen möglich sind, fehlt die Angabe einer Untergrenze für den Verbrauch.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Venetoclax entsprechen mit 400 mg täglich in der Untergrenze den Angaben der Fachinformation [30]. Auf Grundlage der Empfehlungen der DGHO [27,49] kann der Verbrauch auch höher liegen. Der pU berücksichtigt eine Auftitrierung und stellt das 1. Behandlungsjahr der Therapie dar. In den Folgejahren liegt der Verbrauch insgesamt höher.

Der Verbrauch von Bendamustin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Bortezomib, Cytarabin, Fludarabin, Mitoxantron und Cisplatin richtet sich nach der KOF. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [55] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2024, der erstmaligen Listung wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2024. Dabei ist folgende zu beachten:

Für Rituximab steht ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung, das für die Kombinationstherapien, welche nicht gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig sind, angesetzt werden kann. Laut Anlage VI sind Bendamustin + Rituximab, R-CHOP und R-FCM verordnungsfähig und der pU berücksichtigt korrekt ein Präparat, für das der Hersteller eine Zustimmung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch abgegeben hat.

Für Rituximab (Bendamustin + Rituximab), Prednison (R-CHOP, VRCAP Obergrenze), Cyclophosphamid (R-FCM, R-CHOP, VRCAP), Fludarabin (R-FCM) sowie Dexamethason (R-DHAP) berechnet der pU die Kosten einheitsgenau und berücksichtigt nicht den Verwurf der restlichen Packung, der aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer entsteht. Bei Berücksichtigung von Verwurf entstehen höhere Kosten. Es ist darauf hinzuweisen, dass für Fludarabin (R-FCM) und Dexamethason (R-DHAP) unter Berücksichtigung von Verwurf wirtschaftlichere Stückelungen, 2-mal 25 mg (5 Stück) und 2-mal 25 mg (1 Stück) bzw. 40 mg (z. B. 20 Stück) verfügbar sind. Zudem veranschlagt der pU für Dexamethason (Wirkstärke 40 mg, orale Gabe) einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da ein Solitärstatus besteht.

Kosten der CAR-T-Zell-Therapie sowie der autoSZT und alloSZT

Für Brexucabtagen autoleucel setzt der pU korrekt den jeweiligen Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer an. Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2025 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [56] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für die CAR(chimärer Antigenrezeptor)-T-Zellen für das Jahr 2025 krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte vereinbart werden können.

Die DRGs und Zusatzentgelte, die der pU in der Kostenberechnung zur Stammzelltransplantation einbezieht, sind in der folgenden Tabelle 3 enthalten.

Tabelle 3: Auswahl der DRGs und (Zusatz-)entgelte des pUs für die Kostenberechnung der Stammzelltransplantation (mehreseitige Tabelle)

Bestandteile der Therapie	autoSZT ^a	allosZT ^a
Spender-suche	entfällt	Pauschalbetrag 6600 €
Stammzell-entnahme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG A42A „Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre“ kombiniert mit ZE163^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG Z42Z^d „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ (Untergrenze) ▪ ZE2024-035A^d „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: Inland“ ▪ ZE2024-035B^d „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: Europa, ohne Deutschland“ ▪ ZE2024-035C^d „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: europäisches Ausland“ (Obergrenze)

Tabelle 3: Auswahl der DRGs und (Zusatz-)entgelte des pUs für die Kostenberechnung der Stammzelltransplantation (mehreseitige Tabelle)

Bestandteile der Therapie	autoSZT ^a	alloSZT ^a
Stammzelltransfusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG 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“ kombiniert mit ZE162^c <p>in Verbindung mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG 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“ kombiniert mit ZE163^b (Obergrenze) ▪ DRG 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“ kombiniert mit ZE163^b ▪ DRG 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“ kombiniert mit ZE162^c ▪ DRG 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“ ▪ DRG 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“ kombiniert mit ZE163^b ▪ DRG 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“ ▪ DRG R61H „Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre“ kombiniert mit ZE162^c (Untergrenze) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG A04D „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern“ kombiniert mit ZE163^b (Obergrenze) ▪ DRG A04E „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom“ kombiniert mit ZE163^b (Untergrenze)
<p>a. Für die Berechnung bzw. Bestimmung der Entgelte zieht der pU, die Angaben aus dem Fallpauschalen-Katalog Version 2024 des InEK heran [57] (Ausnahme: Entgelte Stammzellentnahme alloSZT).</p> <p>b: ZE163: „Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (DRG-Tabelle 1)“</p> <p>c: ZE162: „Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (DRG-Tabelle 2)“</p> <p>d. Für die Kosten greift der pU auf das mit dem Universitätsklinikum Bonn krankenhausindividuell vereinbarte Entgelt zurück (Stand: Juli 2024).</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CC: Komplikationen oder Komorbiditäten; DRG: Diagnosis Related Group; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZE: Zusatzentgelt</p>		

Die DRG-Erlöse berechnet der pU mittels der Formel (Bundesbasisfallwert 2024 × DRG-Bewertungsrelation) + (Pflegeteuerwert × Pflegebewertungsrelation pro Tag × mittlere Verweildauer) anhand der zugehörigen Angaben aus dem Fallpauschalen-Katalog Version 2024 des InEK [57], einem Bundesbasisfallwert in Höhe von 4210,59 € [58] und einem Pflegeteuerwert in Höhe von 250 € [59]. Auch für die Zusatzentgelte ZE162 und ZE163 greift der pU auf die Beträge im genannten Fallpauschalen-Katalog zurück [57]. Für die Stammzellentnahme im Rahmen der alloSZT berücksichtigt der pU das mit der Charité Berlin vereinbarte krankenhausespezifische Entgelt. Dies gilt ebenso für die berücksichtigten Zusatzentgelte für den Stammzellenfremdbezug. Die jeweiligen Entgelte entsprechen dem aktuell abrufbaren Entgelttarif [57,60].

Der pU berechnet für die autoSZT bzw. die alloSZT die folgenden Kostenspannen:

- autoSZT
 - Untergrenze (bestehend aus der Summe der DRG-Erlöse R61H [kombiniert mit ZE162], A42A [kombiniert mit ZE163] sowie A15C [kombiniert mit ZE162]): 44 557,37 €
 - Obergrenze (bestehend aus der Summe der DRG-Erlöse R61A [kombiniert mit ZE163], A42A [kombiniert mit ZE163] sowie A15C [kombiniert mit ZE162]): 75 226,37 €
- alloSZT
 - Untergrenze (bestehend aus der Summe des Pauschalbetrags für die Spendersuche sowie der DRG-Erlöse A04E [kombiniert mit ZE163] und DRG Z42Z): 65 622,88 €
 - Obergrenze (bestehend aus der Summe des Pauschalbetrags für die Spendersuche sowie des DRG-Erlöses A04D [kombiniert mit ZE163] und des ZE2024-035C): 98 029,80 €

Es ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

- Der pU beschreibt nicht, auf welcher Grundlage (z. B. Hauptdiagnose und Operationen- und Prozedurenschlüssel[OPS]-Code) er die genannten DRG-Codes ausgewählt hat.
- Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien, ggf. erfolgter Beatmungstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen.
- Für die im Rahmen der alloSZT angesetzten DRG-Codes ist es fraglich, ob eine Konditionierungstherapie darin abgebildet wird.
- Für die Stammzellentnahme bei einem Fremdspender bzw. einen Fremdbezug von Stammzellen im Rahmen der alloSZT veranschlagt der pU krankenhausespezifische Entgelte, die je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können.
- Der pU setzt einen Betrag für die Stammzellspendersuche im Rahmen der alloSZT von 6600 € an. Dieser Vergütungssatz kann je nach Krankenkasse variieren.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind, während seine Angaben für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie größtenteils den Fachinformationen entsprechen [21-24,26,30,39-42,51-53,61-64]. Für Rituximab in den einzelnen Kombinationstherapien sowie für Temsirolimus liefert der pU Kostenangaben für Prämedikationen. Diese sind laut den Fachinformationen [22,33] allerdings nicht zwingend erforderlich [22,33].

Für die Vorbehandlung mit Cyclophosphamid und Fludarabin bei einer Therapie mit Brexucabtagen autoleucel sowie für die Hydrierung mit Natriumchloridlösung und die forcierte Diurese mit Mannitol bei einer Therapie mit Cisplatin berücksichtigt der pU nicht den packungsbezogenen Verwurf, der aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer entsteht. Deren Kosten sind damit höher als vom pU angegeben. Zudem setzt er für Brexucabtagen autoleucel Kosten für eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum an. Die Gabe dieser Prämedikation ist allerdings laut Fachinformation [24] nicht zwingend erforderlich.

Für Lenalidomid in der Monotherapie setzt der pU keine Testung auf das Hepatitis-B-Virus an [23]. Für Ibrutinib setzt der pU eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus an, die der Fachinformation [21] nicht zu entnehmen ist.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe (100 € je applikationsfertiger Einheit) sind für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum aktuellen Sachstand plausibel [65].

Im Rahmen einer stationären Gabe der CAR-T-Zellen können weitere Kosten anfallen. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden Lymphodepletion. Es können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) krankenhausindividuelle Entgelte (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2024-220 [57]) für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 4 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Pirtobrutinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 143 846,63 €, welche aus Arzneimittelkosten bestehen und plausibel sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Kombinationstherapie Bendamustin + Rituximab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 38 983,65 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind insgesamt auf Grundlage des von ihm angesetzten Therapieschemas unterschätzt. Die Arzneimittelkosten sind dabei unterschätzt, da insbesondere eine zu geringe Dosierung von Bendamustin angenommen wurde. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überschätzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU gibt keine Untergrenze der Jahrestherapiekosten für den Fall, dass keine Rituximab-Erhaltungstherapie erfolgt, an.

Der pU ermittelt für Lenalidomid in der Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 463,41 €, welche aus Arzneimittelkosten bestehen und in der Größenordnung plausibel sind.

Der pU ermittelt für die Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 35 611,22 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind insgesamt auf Grundlage des von ihm angesetzten Therapieschemas überschätzt. Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da für Rituximab ein günstigeres Präparat verfügbar ist. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überschätzt, da der pU eine Prämedikation für Rituximab ansetzt, die laut Fachinformation [33] lediglich empfohlen ist. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU gibt keine Untergrenze der Jahrestherapiekosten für den Fall, dass keine Rituximab-Erhaltungstherapie erfolgt und eine geringere Behandlungsdauer mit Rituximab in der Induktionsphase (siehe Abschnitt II 2.1) erfolgt, an.

Für R-CHOP ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 40 310,17 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind insgesamt in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überschätzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU gibt keine Untergrenze der Jahrestherapiekosten für den Fall, dass keine Rituximab-Erhaltungstherapie erfolgt, an.

Für VRCAP ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 39 125,10 € bis 48 237,94 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind in der Unter- sowie Obergrenze

überschätzt. Die Arzneimittelkosten sind insgesamt überschätzt, da insbesondere für Rituximab ein günstigeres Präparat verfügbar ist. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überschätzt, da der pU eine Prämedikation für Rituximab ansetzt, die laut Fachinformation [33] lediglich empfohlen ist. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU berücksichtigt in der Untergrenze nicht den Fall, dass keine Rituximab-Erhaltungstherapie erfolgt.

Für R-BAC ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 39 425,42 € Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind insgesamt überschätzt. Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da für Rituximab ein günstigeres Präparat verfügbar ist. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überschätzt, da der pU eine Prämedikation für Rituximab ansetzt, die laut Fachinformation [33] lediglich empfohlen ist. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU gibt keine Untergrenze an, die aus einer geringeren Dosierung, lediglich mit 4 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt II 2.1) und ohne Rituximab-Erhaltungstherapie folgt.

Für R-FCM ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 29 180,48 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind insgesamt in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überschätzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU gibt keine Untergrenze der Jahrestherapiekosten für den Fall, dass keine Rituximab-Erhaltungstherapie erfolgt, an.

Für Ibrutinib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 100 073,28 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU sind auf Grundlage des vom pU angesetzten Therapieschemas in der Größenordnung plausibel.

Für Temozolomid ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 225 123,51 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe und sind in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überschätzt, da der pU Kosten für Prämedikation berücksichtigt, die sich nicht zwingend aus der Fachinformation [24] ergeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Für Brexucabtagen autoleucel ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 272 454,43 € bis 272 454,59 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe, die im Rahmen der Gabe der Prämedikation anfallen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Im Rahmen einer stationären Gabe der

CAR-T-Zellen fallen Kosten an, die in Form einer DRG abgerechnet werden können. Damit können die Jahrestherapiekosten insgesamt abweichen.

Für Venetoclax ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 72 697,59 €, welche aus Arzneimittelkosten bestehen und für das 1. Behandlungsjahr plausibel sind. Für die Folgejahre liegen die Arzneimittelkosten höher. Zudem können unter Zugrundelegung einer höheren täglichen Dosis ebenfalls höhere Arzneimittelkosten resultieren.

Für Hochdosistherapie mit alloSZT bzw. autoSZT ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 87 480,82 € bis 119 897,25 € bzw. 66 415,31 € bis 97 093,82 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe sowie den Kosten für die stationäre Aufbereitung und Verabreichung der Stammzellen (siehe Abschnitt II 2.3). Die Angaben des pU können insgesamt abweichen. Die Arzneimittelkosten für die Induktionschemotherapie sind in der Größenordnung plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten einer Konditionierung unmittelbar vor der Stammzellinfundierung vor der alloSZT. Die stationären Behandlungskosten können abweichen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Pirtobrutinib	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben	143 846,63	0	0	143 846,63	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Eine individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von:						
Bendamustin + Rituximab ^{d, e}	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben					Die Angaben des pU sind insgesamt auf Grundlage des angesetzten Therapieschemas unterschätzt, da insbesondere eine zu geringe Dosierung von Bendamustin angenommen wurde ^f .
Bendamustin		5121,74	48,00	1200,00	6369,74	
Rituximab		31 037,26	576,65	1000,00	32 613,91	
Summe					38 983,65	
Lenalidomid		463,41	0	0	463,41	Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel.
Lenalidomid + Rituximab ^d						Die Angaben des pU sind insgesamt auf Grundlage des angesetzten Therapieschemas überschätzt, da für Rituximab ein günstigeres Präparat verfügbar ist und der pU eine Prämedikation für Rituximab ansetzt, die laut Fachinformation lediglich empfohlen ist ^f .
Lenalidomid		427,76	0	0	427,76	
Rituximab		33 293,76	689,70	1200,00	35 183,46	
Summe				35 611,22		

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
R-CHOP ^{d, e}	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben					Die Angaben des pU sind insgesamt in der Größenordnung plausibel ^f .
Rituximab		33 293,76	689,70	1200,00	35 183,46	
Cyclophosphamid		256,28	0	800,00	1056,28	
Doxorubicin		2096,64	0	800,00	2896,64	
Vincristin		275,28	0	800,00	1075,28	
Prednison		98,51	0		98,51	
Summe					40 310,17	
VRCAP ^d						Die Angaben des pU sind in Unter- wie Obergrenze überschätzt, da insbesondere für Rituximab ein günstigeres Präparat verfügbar ist und der pU eine Prämedikation für Rituximab ansetzt, die laut Fachinformation lediglich empfohlen ist ^f .
Rituximab		27 744,80– 33 293,76	605,89–711,63	1000,00– 1200,00	29 350,69– 35 205,39	
Cyclophosphamid		192,21– 256,28	0	600,00–800,00	792,21–1056,28	
Doxorubicin		1572,48– 2096,64	0	600,00–800,00	2172,48–2896,64	
Bortezomib		4202,64– 5603,52	133,20–177,60	2400,00– 3200,00	6735,84–8981,12	
Prednison		73,88–98,51	0	0	73,88–98,51	
Summe					39 125,10– 48 237,94	

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
R-BAC ^d	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, welche mindestens eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben					Die Angaben des pU sind insgesamt überschätzt, da für Rituximab ein günstigeres Präparat verfügbar ist und der pU eine Prämedikation für Rituximab ansetzt, die laut Fachinformation lediglich empfohlen ist ^f .
Rituximab		27 744,80	312,30	1000,00	29 057,10	
Bendamustin		5121,74	0	1200,00	6321,74	
Cytarabin		1294,92	951,66	1800,00	4046,58	
Summe					39 425,42	
R-FCM ^{d, e}						Die Angaben des pU sind insgesamt in der Größenordnung plausibel ^f .
Rituximab		22 195,84	463,60	800,00	23 459,44	
Fludarabin		1255,80	0	1200,00	2455,80	
Cyclophosphamid		139,08	634,44	1200,00	1973,52	
Mitoxantron		891,72	0	400,00	1291,72	
Summe				29 180,48		
Ibrutinib ^g		100 061,88	11,40	0	100 073,28	Die Angaben des pU sind auf Grundlage des angesetzten Therapieschemas in der Größenordnung plausibel.
Temsirolimus		218 781,75	1141,76	5200,00	225 123,51	Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel.
Brexucabtagen autoleucl ^h		271 000	854,43–854,59	600,00	272 454,43–272 454,59	Die Jahrestherapiekosten können abweichen.
Venetoclax		72 697,59	0	0	72 697,59	Die Angaben des pU sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel.
Hochdosistherapie mit alloSZT		87 480,82–119 897,25	0	0	87 480,82–119 897,25	Die Jahrestherapiekosten können im Rahmen der stationären Behandlung abweichen.
Hochdosistherapie mit autoSZT		66 415,31–97 093,82	0	0	66 415,31–97 093,82	

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und des Allgemeinzustands getroffen.</p> <p>d. Im Anschluss an die rituximabhaltigen Kombinationstherapien kann ggf. eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden.</p> <p>e. Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM kommt unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.</p> <p>f. Der pU gibt keine Untergrenze der Jahrestherapiekosten für den Fall, dass keine Rituximab-Erhaltungstherapie erfolgt, an.</p> <p>g. Ibrutinib kommt ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vortherapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt.</p> <p>h. Brexucabtagen autoleucel ist erst ab 2 Vortherapien zugelassen und kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HTA: Health Technology Assessment; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-BAC: Rituximab + Bendamustin + Cytarabin; R-FCM: Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab; VRCAP: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund vielfältiger Einflussfaktoren derzeit nicht vorgenommen werden könne. Hierzu zählt der pU Kontraindikationen bei Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Abschließend merkt der pU an, dass eine Behandlung mit Pirtobrutinib sowohl im ambulanten wie stationären Versorgungsbereich zu erwarten sei.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben. Pirtobrutinib ist vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht worden.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Eli Lilly. Jaypirca [online]. 10.2024 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online. Tabelle 12411-0005. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2024 [Zugriff: 18.10.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.
3. Landeskrebsregister Hamburg. Datenbankabfrage. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg im Zeitverlauf. Datenstand: 02. April [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/timeline/>.
4. Landeskrebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen im Zeitverlauf. Datenstand: 02. Februar [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>.
5. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankabfrage. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen im Zeitverlauf. Datenstand: 23. Februar [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline>.
6. Landeskrebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein im Zeitverlauf. Datenstand: 03. Januar [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
7. Tumorregister München. ICD-10 C83.1: Mantelzell-Lymphom - Inzidenz und Mortalität [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC831_G-ICD-10-C83.1-Mantelzell-Lymphom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
8. Statista. Einwohnerzahl in Hamburg von 1960 bis 2023. Datenstand: 21. Juni [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/155147/umfrage/entwicklung-der-bevoelkerung-von-hamburg-seit-1961/>.
9. Statista. Einwohnerzahl in Niedersachsen von 1960 bis 2023. Datenstand: 21. Juni [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/155154/umfrage/entwicklung-der-bevoelkerung-von-niedersachsen-seit-1961/>.

10. Statista. Einwohnerzahl in Nordrhein-Westfalen von 1960 bis 2023. Datenstand: 21. Juni [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/155156/umfrage/entwicklung-der-bevoelkerung-von-nordrhein-westfalen-seit-1961/>.
11. Statista. Einwohnerzahl in Schleswig-Holstein von 1960 bis 2023. Datenstand: 21. Juni [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/155171/umfrage/entwicklung-der-bevoelkerung-von-schleswig-holstein-seit-1961/>.
12. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [online]. 2022 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
13. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020; 14. Ausgabe [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
14. BeiGene Netherlands. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Zanubrutinib (Brukinsa); Modul 3 B [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6280/2022_12_12_Modul3B_Zanubrutinib.pdf.
15. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online. Tabelle 12421-0002. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2024 [Zugriff: 18.10.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1709310273673#abreadcrumb>.
16. Lilly Deutschland. 2024-13283_MCL Claims Data Study Final Report_v1. 2024.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
18. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2025 [Zugriff: 16.04.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005>.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-08_autologe-anti-cd19-transduzierte-cd3-positive-zellen_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4964/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_BAnz.pdf.
21. Janssen-Cilag International. Fachinformation IMBRUVICA (Ibrutinib) 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. 02.2024.
22. Pfizer Europe. Fachinformation Torisel (Temsirolimus) 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. 06.2022.
23. AbZ Pharma. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln. 08.2023.
24. Kite Pharma. Fachinformation Tecartus (Brexucabtagen autoleucel) 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. 04.2024.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
26. Lilly Deutschland. Fachinformation Jaypirca (Pirtobrutinib). 10.2024.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/mantelzell-lymphom-medikamentoese-tumortherapie-protokolle/@@guideline/html/index.html>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf.

29. Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP et al. Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 2021; 27(17): 4690-4695. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-4842>.
30. AbbVie Deutschland. Fachinformation Venclyxto (Venetoclax) 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. 03.2024.
31. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS et al. NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023.
32. Dreyling M, Campo E, Hermine O 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx223>.
33. Sandoz. Fachinformation Rixathon (Rituximab) 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 11.2023.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.
35. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381(9873): 1203-1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2).
36. Rummel M, Kaiser U, Balsler C et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(1): 57-66. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00447-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00447-7).
37. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(14): 1188.
38. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N 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): 716-723. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70200-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70200-0).
39. Baxter Deutschland. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). 04.2024.
40. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml. 06.2023.

41. Stadapharm. Fachinformation cellcristin (Vincristinsulfat) 1 mg/ml Injektionslösung. 09.2020.
42. GALENpharma. Fachinformation Galen Prednison 5/10/20/50 mg GALEN Tabletten. 03.2021.
43. Robak T, Huang H, Jin J et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(10): 944-953.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412096>.
44. Robak T, Jin J, Pylypenko H et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(11): 1449-1458. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30685-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30685-5).
45. Visco C, Finotto S, Zambello R et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31(11): 1442-1449.
<https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.9842>.
46. McCulloch R, Visco C, Eyre TA et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol* 2020; 189(4): 684-688.
<https://doi.org/10.1111/bjh.16416>.
47. Visco C, Chiappella A, Nassi L et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematology* 2017; 4(1): e15-e23.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30185-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30185-5).
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9954/2023-11-16_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Forderung_Aend_TrG.pdf.
49. Davids MS, von Keudell G, Portell CA et al. Revised Dose Ramp-Up to Mitigate the Risk of Tumor Lysis Syndrome When Initiating Venetoclax in Patients With Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2018: Jco1800359. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00359>.

50. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 2019; 104(2): e68-e71. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198812>.
51. TAD Pharma. Fachinformation Dexamethason TAD 20 mg/ -40 mg Tabletten. 01.2022.
52. Accord Healthcare. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. 01.2020.
53. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 04.2023.
54. Hermine O, Hoster E, Walewski J et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016; 388(10044): 565-575. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00739-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00739-X).
55. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Endergebnisse des Mikrozensus 2021) [online]. 2023 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>.
56. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2025; Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2025 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20 Information NUB DRG 2025 aktualisiert 250217.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information%20NUB%20DRG%202025%20aktualisiert%20250217.pdf).
57. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 12.04.2024]. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20242>.
58. GKV Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW) [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2024.pdf.
59. Bundesgesetzblatt. Gesetz zur Förderung der Qualität der stationären Versorgung durch Transparenz (Krankenhaustransparenzgesetz). 2024. URL: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/105/VO.html>.

60. Universitätsklinikum Bonn. DRG-Entgelttarif 2024 für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG [online]. 2024 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: https://www.ukbonn.de/site/assets/files/44360/01072024_drg_entgelttarif_ukb.pdf.
61. Accord Healthcare. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 02.2021.
62. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 11.2021.
63. Hexal. Fachinformation Fludarabin HEXAL 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. 06.2021.
64. Hexal. Fachinformation Mitoxantron HEXAL MS 10 mg/5ml & 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 06.2023.
65. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.