

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Pirtobrutinib (Jaypirca<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 3 A**

*Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V**

Stand: 10.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	101
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	105
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	106
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	107
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	110
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	110
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	116
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	116
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	117
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	120
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	121
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	122

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	123
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	124

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der CLL nach Binet und nach Rai .....	24
Tabelle 3-3: Genetische Risikoprofile zur Stratifizierung der Erstlinientherapie.....	25
Tabelle 3-4: Anzahl der CLL-Erkrankten in Deutschland im Jahr 2019 basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht .....	36
Tabelle 3-5: Anzahl der inzidenten CLL-Erkrankten in Deutschland im Jahr 2022 nach Altersgruppen und Geschlecht .....	36
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-7: Medikamentöse CLL-Therapien in der retrospektiven Routinedatenanalyse .....	40
Tabelle 3-8: Herleitung der GKV-Zielpopulation von Pirtobrutinib für das Jahr 2025.....	43
Tabelle 3-9: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland für die Jahre 2021 bis 2030.....	45
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2025 bis 2030 .....	46
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-15: DRG-Gesamterlös der Fallpauschalen A04D und A04E .....	81
Tabelle 3-16: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation.....	82
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	83
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	93
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	95
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	101
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation.....	117
Tabelle 3-22: Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter besonderen Bedingungen.....	119

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 121

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... 124

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Pathogenese der CLL.....	20
Abbildung 3-2: Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie zur Behandlung der r/r CLL .....	30

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABC	Aktivierte B-Zelle (Activated B-Cell)
ADR	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Adverse Drug Reactions)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
alloHSCT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best-Supportive-Care)
BSH	British Society for Haematology
BTK(i)	Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor)
C481	Cystein 481
CD	Cluster of Differentiation
CIT	Chemoimmuntherapie
ClbR	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CLL-IPI	CLL-International Prognostic Index
cm	Zentimeter
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CYP	Cytochrom P450
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
Del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DRG	Diagnosis Related Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	Festgelegte Stichtage der Europäischen Union (European Union Reference Dates)
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Keimzentrum (Germinal Center)
GCB	Keimzentrums-B-Zelle (Germinal Center B-Cell)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBcAk	Hepatitis-B-Core Antikörper
HBsAg	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HR	Hazard Ratio

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
i.v.	Intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
IdeR	Idelalisib in Kombination mit Rituximab
IGHV	Variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region)
ITK	Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase
IU	International Unit
iwCLL	International Workshop on CLL
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
Konz.z.Herst.e.Infusionslösung	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
LK	Lymphknoten
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MBL	Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MCL	Mantelzelllymphom
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
n. z.	Nicht zutreffend
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
P-gp	P-Glykoprotein
p.o.	Peroral

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
Plv.Inf.-L.-K	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PSUR	Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Reports)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)
TEC	Tyrosinproteinkinase
TLS	Tumorlysesyndrom
VenR	Venetoclax in Kombination mit Rituximab
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZAP-70	Zeta-Chain-Associated Protein Kinase 70
ZE	Zusatzentgelt
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden (1). Darüber hinaus ist Pirtobrutinib zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.

Das vorliegende Modul 3 bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Pirtobrutinib im Anwendungsgebiet CLL. Dieses Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in zwei Populationen aufgeteilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die vom G-BA definierten Populationen ist in Tabelle 3-1 dargestellt:

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Population gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<b>Population A:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Population gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<b>Population B:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idelalisib in Kombination mit Rituximab,</li> <li>• Bendamustin in Kombination mit Rituximab,</li> <li>• Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und</li> <li>• Best-Supportive-Care<sup>b</sup>;</li> </ul> unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren <sup>c</sup> sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.
BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Vom G-BA festgelegte ZVT plus Konkretisierung aus Sicht von Lilly basierend auf dem aktuellen Stand der Therapielandschaft der CLL. b: Konkretisierung von Best-Supportive-Care durch die Ergänzung der allogenen Stammzelltransplantation sowie der Behandlung mit den kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib. c: Als genetische Risikofaktoren werden das Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angesehen. Quelle: (2)	

Da das Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib zwei abgrenzbare Therapielinien umfasst, für die unterschiedliche Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, teilt der G-BA die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Vortherapie in folgende Populationen auf:

- A) Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor,
- B) Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem B-Cell Lymphoma 2 (BCL-2)-Inhibitor (2, 3).

Dieses Vorgehen begründet der G-BA damit, dass für Patienten mit r/r CLL nach Erstlinientherapie mit einem BTK-Inhibitor die Gabe von Venetoclax in Kombination mit Rituximab den aktuellen Therapiestandard gemäß S3-Leitlinie darstellt, während sich für Patienten, die bereits mit Venetoclax und mindestens einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, anhand der vorliegenden Evidenz keine Standardtherapie ableiten lässt. Für diese Patienten sollte die Therapieentscheidung daher patientenindividuell unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie erfolgen. Konkret erachtet der G-BA für Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und einer bestmöglichen unterstützenden Behandlung (Best-Supportive-Care, BSC) als geeignete ZVT (2, 3).

Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT, nimmt aber ergänzend eine Konkretisierung für Best Supportive Care basierend auf dem aktuellen Stand der Therapielandschaft der CLL vor.

Für die Population B (r/r CLL nach Vortherapie mit mindestens einem BTK- und einem BCL-2-Inhibitor) sind aus Sicht von Lilly auch die kovalenten BTK-Inhibitoren (BTKi) Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib als Bestandteil einer BSC im Rahmen der ZVT zu betrachten. Gemäß der aktuellen deutschen Onkopedia- sowie S3-Leitlinie sind diese zur Behandlung der r/r CLL empfohlen, wobei die Zweitgenerations-BTKi Acalabrutinib und Zanubrutinib aufgrund ihres günstigeren Nebenwirkungsprofils zu bevorzugen sind. Bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib bleibt Ibrutinib jedoch weiterhin eine Therapieoption im Anwendungsgebiet der r/r CLL (4, 5). Aktuell gibt es keine Standardtherapie bzw. klaren Empfehlungen zur Behandlung von Patienten nach Vortherapie mit einem BTK- und einem BCL-2-Inhibitor, sodass die individuelle Therapieentscheidung unter anderem von der Erfahrung der Behandler, unter Berücksichtigung aller verfügbaren Therapieoptionen, abhängt. Vor diesem Hintergrund kann für Patienten nach Vortherapie mit einem BTK- und einem BCL-2-Inhibitor eine Re-Therapie mit kovalenten BTKi in der Routineversorgung zum Einsatz kommen (6-8). Die kovalenten BTKi Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib sind in der Indikation r/r CLL zugelassen (9-11) und sowohl Ibrutinib, als auch Acalabrutinib wurde vom G-BA ein Zusatznutzen zugesprochen (12, 13). Aus diesen Gründen sind die kovalenten BTKi aus Sicht von Lilly geeignete Komparatoren im Sinne einer BSC in der Population von Patienten mit r/r CLL nach Vortherapie mit mindestens einem BTK- und einem BCL-2-Inhibitor.

Zudem erachtet Lilly, entsprechend den Empfehlungen der aktuellen Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie der deutschen S3-Leitlinie, eine allogene Stammzelltransplantation als Teil von BSC im Rahmen der ZVT für die Population B. Konkret bleibt laut Leitlinienempfehlung die allogene Stammzelltransplantation eine Option für Patienten mit ungünstiger Prognose trotz Verfügbarkeit moderner Therapiemöglichkeiten – insbesondere für Patienten mit TP53-Alteration oder komplexem Karyotyp nach Versagen einer BTK- oder BCL-2-Inhibitor-Therapie, oder nach Ausschöpfung beider Substanzklassen unabhängig vom TP53-Status (4, 5). Die Wirksamkeit und Sicherheit der allogenen Stammzelltransplantation ist auch nach Vortherapie mit Signalweginhibitoren, einschließlich BTK-, BCL-2- und Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitoren, belegt (4, 14).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem G-BA am 29. April 2021 ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2021-B-038). Die Ergebnisse dieses Beratungsgesprächs wurden vom G-BA in der finalen Niederschrift vom 6. Juli 2021 festgehalten (3). Mit dem Schreiben vom 20. Dezember 2021 informierte der G-BA den pU über eine Anpassung der ZVT aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse (Beratungsanforderung 2021-B-396-z). Gegenstand der Änderung war die Berücksichtigung von Komorbiditäten und genetischen Risikofaktoren (17p-Deletion oder TP53-Mutation) bei der Therapieauswahl für Patienten nach Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor (Population B) (2).

Ein wesentlicher Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung potenziell geeigneter Komparatoren im Anwendungsgebiet. Hierzu bezieht sich der G-BA vor allem auf die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) sowie Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Wie in Tabelle 3-1 beschrieben, definiert der G-BA die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet – in Abhängigkeit von der Vortherapie – wie folgt:

- A) Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor:
- Venetoclax in Kombination mit Rituximab
- B) Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor:
- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und BSC; unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie (2)

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation für Pirtobrutinib und den Dokumenten zum Beratungsgespräch des G-BA vom 29. April 2021 entnommen (1-3). Zudem wurden die Fachinformationen und Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA zu kovalenten BTKi (9-13), sowie die Onkopedia-Leitlinie der DGHO (4) und die deutsche S3-Leitlinie (5) herangezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca<sup>®</sup> (Pirtobrutinib). Stand der Information: März 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-396-z (2021-B-038). Pirtobrutinib (Loxo-305) zur Behandlung der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-038: Loxo-305 zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 10.01.2025]
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 2.0, 2024, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2024.
6. Eyre TA, Hess LM, Sugihara T, He D, Khanal M, Pagel JM, et al. Clinical outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) who received treatment with a covalent BTK and BCL2 inhibitor in the United States: a real-world database study. *Leukemia & Lymphoma*. 2023;64(5):1005-16.
7. Mato AR, Hess LM, Chen Y, Abada PB, König H, Pagel JM, et al. Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a

- Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23(1):57-67.
8. Thompson MC, Roeker LE, Coombs CC, Jensen JL, Kamdar M, Skarbnik A, et al. Addressing a New Challenge in Chronic Lymphocytic Leukemia: Outcomes of Therapies after Exposure to Both a Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor and Venetoclax. Blood. 2021;138(Supplement 1):2628-.
  9. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® (Acalabrutinib) 100 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2023.
  10. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® (Zanubrutinib) 80 mg Hartkapseln. Stand der Information: April 2024.
  11. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® (Ibrutinib) 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand der Information: August 2024.
  12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) 2017.
  13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung) 2021.
  14. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, Lahoud OB, Eyre TA, Brander DM, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. Blood Adv. 2020;4(16):3977-89.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### Einleitung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems und mit einem Anteil von rund 38% die am häufigsten diagnostizierte Leukämieform in Deutschland (der Anteil der CLL an Leukämien liegt bei 36% für Frauen und 40% für Männer). Da Leukämien mit 2,4% (Frauen) bzw. 3% (Männer) lediglich einen geringen Anteil aller Krebsneuerkrankungen ausmachen, handelt es sich bei der CLL aber dennoch um eine vergleichsweise seltene Krebserkrankung (1). In der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) aus dem Jahr 2022 wird die CLL den reifen B-Zell-Neoplasien zugeordnet. Im Gegensatz zu vielen anderen B-Zell-Neoplasien, welche oft ausschließlich die lymphatischen Organe wie Lymphknoten, Milz oder Knochenmark befallen, ist die CLL durch einen leukämischen Verlauf, also eine Ausbreitung entarteter B-Zellen im Blut, charakterisiert. Dementsprechend wird die CLL gemäß der WHO-Klassifikation als leukämisches, lymphozytisches Lymphom definiert (2-4). Eine Ausnahme bildet das kleinzellige lymphozytische Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL). Dabei handelt es sich um eine unterschiedliche Manifestation der gleichen Erkrankung, die sich von der CLL lediglich durch ihre aleukämische Verlaufsform unterscheidet: Die malignen B-Zellen werden im Gegensatz zur CLL nicht in hoher Zahl ins periphere Blut ausgeschwemmt, sondern befinden sich vor allem in den Lymphknoten, im Knochenmark, oder in anderen lymphatischen Geweben (2, 5). In der aktuellen WHO-Klassifikation 2022 werden das SLL und die CLL als eine Entität betrachtet (4).

Mit einem medianen Erkrankungsalter von 73 Jahren wird die CLL meist in fortgeschrittenem Alter diagnostiziert (6), wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (6, 7). Die Prognose der CLL ist im Vergleich zu anderen Lymphomentitäten insgesamt günstig, mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 86% bei Männern und 87% bei Frauen in Deutschland (Stand: 2017 bis 2018) (1). Dies ist auch auf die Einführung zielgerichteter Arzneimittel aus den Gruppen der BTK-, PI3K- und BCL-2-Inhibitoren zurückzuführen. Jedoch werden mit zunehmender Verfügbarkeit auch vermehrt Resistenzen gegenüber diesen zielgerichteten Therapieoptionen beobachtet. So weisen rund 10 bis 16% der CLL-Patienten eine primäre Resistenz gegenüber dem kovalenten BTKi Ibrutinib auf und sprechen nicht auf eine Behandlung an (8). Bei weiteren 10 bis 18% der Patienten mit initialem Therapieansprechen

kommt es innerhalb von drei Jahren zu einem Rezidiv bzw. Progress. In ca. 70% der Fälle ist dies auf Mutationen am C481-Amminosäurerest der BTK zurückzuführen, welche die kovalente Bindung von Ibrutinib an die BTK stören und somit eine sekundäre Resistenz verursachen (8, 9).

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

## **Pathogenese der chronischen lymphatischen Leukämie und Rolle der Bruton-Tyrosinkinase**

### ***Pathogenese der chronischen lymphatischen Leukämie***

Die Tumorgenese der CLL nimmt ihren Ursprung in B-Lymphozyten und wird durch spezifische genomische Veränderungen initiiert (3, 5). Diese führen – im Zusammenspiel mit epigenetischen Veränderungen und Signalen des Tumor-Mikromilieus – zu einer dysregulierten Proliferation und Unterdrückung der Apoptose der B-Zellen. Von zentraler Bedeutung sind dabei u. a. der B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor, BCR)-Signalweg, welcher Proliferation und Überleben der B-Zellen stimuliert sowie der Apoptoseregulator BCL-2, welcher den programmierten Zelltod verhindert und dadurch das Überleben der B-Zellen ebenfalls begünstigt. Die Folge ist eine zunehmende Akkumulation maligner B-Zellen im Blut, Knochenmark und in sekundären lymphatischen Organen wie Lymphknoten und Milz (5, 10-12).

Die schrittweise maligne Transformation wird in den meisten Fällen durch den Verlust bzw. das Hinzufügen großer Chromosomenabschnitte eingeleitet; anschließend kommen weitere Mutationen hinzu, welche die Aggressivität der CLL zusätzlich erhöhen (2). Etwa 80% aller CLL-Patienten weisen mindestens eine der vier folgenden Chromosomenveränderungen auf: eine Deletion del(13q), del(11q), del(17p) oder eine Trisomie 12.8, wobei die 13q-Deletion mit 55% der Fälle die häufigste Chromosomenveränderung darstellt. Deletionen des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletionen) sind bei 5 bis 8% der Chemotherapie-naiven Patienten nachweisbar und umfassen fast immer das Tumorsuppressorgen TP53. Sowohl die 17p-Deletion, als auch Mutationen des Tumorsuppressorgens TP53, welche bei 4 bis 37% der CLL-Patienten nachweisbar sind, sind mit einer schlechten Prognose assoziiert (3, 5). Auf genomischer Ebene sind darüber hinaus bei rund 10 bis 20% der Patienten ein komplexer Karyotyp – definiert durch den Nachweis von  $\geq 3$  genetischen Aberrationen (13) – und bei ca. 60% der Patienten Mutationen in der variablen Region der Immunglobulin-Schwerketten-Gene (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV) des BCR nachweisbar (14). Das Vorliegen eines komplexen Karyotyps sowie ein unmutierter IGHV-Status sind, wie auch die 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation, mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und werden als Risikofaktoren in die Therapieentscheidung miteinbezogen (siehe auch Kapitel „Prognostische Faktoren“).

Neben seiner prognostischen und prädiktiven Bedeutung ermöglicht der IGHV-Mutationsstatus Rückschlüsse auf den möglichen zellulären Ursprung der CLL: Während die IGHV-mutierte

CLL vermutlich von Antigen-erfahrenen B-Gedächtniszellen, welche eine Keimzentrumsreaktion durchlaufen haben (sogenannte post-Germinal Center B-Zellen), abstammt, entsteht die IGHV-unmutierte CLL mutmaßlich in Antigen-naiven B-Zellen (Abbildung 3-1). Der genaue Ursprung der CLL ist jedoch nicht abschließend geklärt und nach wie vor Gegenstand von Diskussionen (14, 15).

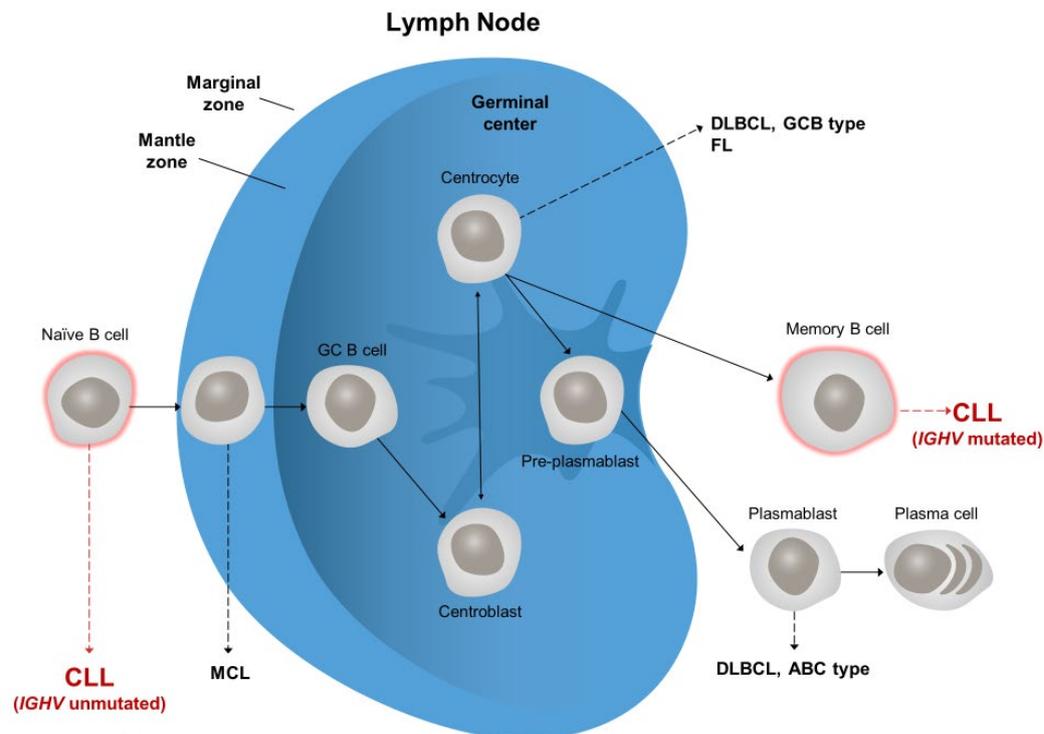


Abbildung 3-1: Pathogenese der CLL

Die Abbildung zeigt die Differenzierungs- bzw. Aktivierungsstadien der B-Zellen und die Beziehung zu den verschiedenen Subtypen des B-Zell-Lymphoms. Die IGHV-mutierte CLL nimmt ihren Ursprung mutmaßlich in B-Gedächtniszellen, während die IGHV-unmutierte CLL vermutlich von Antigen-naiven B-Zellen abstammt.

ABC: Aktivierte B-Zelle (Activated B-Cell); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); FL: Follikuläres Lymphom; GC: Keimzentrum (Germinal Center); GCB: Keimzentrums-B-Zelle (Germinal Center B-Cell); IGHV: Variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region);

MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)

Quelle: Eigene Darstellung angelehnt an (16)

Neben genetischen Aberrationen wird die Entstehung und das Fortschreiten der CLL durch epigenetische Veränderungen sowie durch ein supportives Mikromilieu begünstigt (5, 11, 12). Letzteres setzt sich aus zellulären Komponenten, wie Immun- und Stromazellen sowie aus einer Vielzahl von Signalmolekülen (z. B. Zytokine, Wachstumsfaktoren, angiogene Faktoren) zusammen, welche mit den CLL-Zellen interagieren und deren Wachstum und Überleben unterstützen (5, 11).

Die Ätiologie der CLL ist weitestgehend ungeklärt. Das Risiko, an einer CLL zu erkranken, wird jedoch durch Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln (z. B. Benzol) sowie das Vorliegen einer familiären Vorbelastung erhöht (3).

### ***B-Zellrezeptor-Signalweg und Rolle der Bruton-Tyrosinkinase***

Der BCR-Signalweg, der die BTK als wichtige Komponente enthält, ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Neoplasien einschließlich der CLL involviert. In B-Zellen ist das Signalmolekül BTK für die intrazelluläre Vermittlung des BCR-Signalwegs von essenzieller Bedeutung, da sie entscheidend auf die Reifung, Proliferation, das Überleben und die Differenzierung von B-Zellen wirkt (17, 18). Eine Überaktivierung des BCR-Signalwegs resultiert in einer erhöhten Vermehrung von funktionsgestörten B-Zellen und kann sich schließlich in der Entstehung verschiedener B-Zell-Malignome manifestieren (19). Die Unterbrechung des BCR-Signalwegs mittels pharmakologischer Inhibition der BTK ist ein erfolgreicher und zwischenzeitlich etablierter therapeutischer Ansatz zur Behandlung von B-Zell-Neoplasien (20).

In der Inhibition der BTK wird zwischen nicht-kovalent und kovalent bindenden BTKi unterschieden. Kovalent bindende BTKi, wie Ibrutinib, gehen eine kovalente, also irreversible Bindung mit dem konservierten Cystein 481-Aminosäurerest der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der BTK ein. Mutationen der BTK, wie z. B. der Austausch des Cysteins 481 durch Serin, Arginin, Phenylalanin oder Tyrosin, führen zu einem Verlust der Wirksamkeit der kovalent bindenden BTKi. Dies kann zur Resistenzentwicklung und in weiterer Folge zur Entstehung eines Rezidivs führen (21). Darüber hinaus weisen CLL-Patienten häufig primäre Resistenzen auf und sprechen bereits initial nicht auf die Therapie mit kovalenten BTKi an. So wird der Anteil an Patienten mit einer primären Resistenz gegenüber Ibrutinib auf 10 bis 16% geschätzt (8).

Pirtobrutinib unterscheidet sich von den kovalent bindenden BTKi durch die nicht-kovalente (reversible) Bindung an die BTK, die hohe Selektivität sowie eine vorteilhafte Absorption, Distribution, Metabolisierung sowie Exkretion (18). Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (Ibrutinib, Zanubrutinib, Acalabrutinib) und nicht-kovalenten BTKi (Pirtobrutinib) nach Progress oder Therapieabbruch z. B. aufgrund von inakzeptabler Toxizität ermöglicht wird. Für Patienten mit fehlendem Ansprechen oder Rezidiv bzw. inakzeptabler Toxizität unter Therapie mit einem kovalenten BTKi stellt Pirtobrutinib somit eine vielversprechende Weiterentwicklung in der Therapielandschaft dar, da der etablierte therapeutische Ansatz der BTK-Inhibition weiterhin ermöglicht wird, ohne die Substanzklasse zu wechseln.

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

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

### ***Klinische Manifestation und Symptomatik***

In der Frühphase verursacht die CLL in der Regel keine Symptome und wird daher meist zufällig, beispielsweise im Rahmen einer routinemäßigen Blutuntersuchung, entdeckt. Mit Fortschreiten der Erkrankung zeigen Patienten zunehmend unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, eine erhöhte Infektneigung sowie eine B-Symptomatik (3, 22). Letztere ist gekennzeichnet durch einen Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten, Nachtschweiß und Fieber über 38 °C (Symptomatik jeweils nicht anderweitig erklärbar) (23).

In der klinischen Untersuchung manifestiert sich die CLL üblicherweise durch eine generalisierte Vergrößerung von Lymphknoten (Lymphadenopathie), Leber und Milz (Hepatosplenomegalie). Gegebenenfalls kommen weitere Symptome als Folge einer Knochenmarkinsuffizienz oder Autoimmunzytopenie hinzu (3, 22).

Im Unterschied zu anderen B-Zell-Lymphomen verläuft die CLL immer leukämisch; das Leitsymptom der CLL ist dementsprechend die Lymphozytose im peripheren Blut (3).

### ***Lebensqualität***

Obwohl die CLL zu Beginn asymptomatisch verläuft und vergleichsweise langsam fortschreitet, zeigen Betroffene im Verlauf der Erkrankung signifikante Einbußen in Bezug auf ihre Lebensqualität. So sind an CLL Erkrankte im Vergleich zu nicht Erkrankten verstärkt von Müdigkeit, Angstzuständen, Depressionen, Schlafstörungen, Schmerzen sowie Beeinträchtigungen der körperlichen, emotionalen und sozialen Funktionsfähigkeit betroffen (24-26).

Ergebnisse einer US-amerikanischer Registerstudie weisen zudem auf einen Zusammenhang zwischen einer geringeren Lebensqualität und einer späteren Therapielinie hin: Demnach zeigten an CLL Erkrankte, die in der zweiten oder in einer späteren Linie behandelt wurden, signifikante Verschlechterungen der körperlichen und sozialen Funktionsfähigkeit und litten vermehrt an Müdigkeit, Depressionen und Schlafstörungen (26, 27). Die Verringerung der Lebensqualität war dabei vermutlich auf behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse zurückzuführen oder spiegelte ein Therapieversagen wider (24).

Neue Therapieansätze, die die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern und gut verträglich sind, können einen wesentlichen Beitrag zur Reduktion der Belastung von an CLL Erkrankten leisten (24) und damit u. a. zu einer Aufrechterhaltung der patientenindividuellen Lebensqualität beitragen.

### **Verlauf der Erkrankung**

Aufgrund der biologischen und molekularen Heterogenität der CLL ist der Krankheitsverlauf patientenindividuell sehr unterschiedlich. Der CLL geht ein meist nicht diagnostiziertes, asymptomatisches Vorstadium voraus, die monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL). Mit

einer Prävalenz von etwa 0,55% der Allgemeinbevölkerung stellt die MBL einen relativ häufigen hämatologischen Befund dar. Die MBL ist durch das Vorliegen von weniger als 5.000 monoklonalen B-Zellen pro  $\mu\text{l}$  Blut mit charakteristischem CLL-Phänotyp charakterisiert, ohne Anhaltspunkt für eine lymphoproliferative Erkrankung, wie Lymphadenopathie, Hepato- oder Splenomegalie, Organinfiltrationen, B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), Autoimmunzytopenien oder opportunistische Infekte (10, 28, 29). Die sogenannte „high-count“ MBL (monoklonale B-Zellen  $\geq 500$  und  $< 5.000/\mu\text{l}$ ) geht in 1 bis 2% der Fälle pro Jahr in eine CLL über – dementsprechend wird die MBL gemäß WHO-Klassifikation als fakultative Präneoplasie für eine CLL oder verwandte Lymphome eingestuft (2, 28, 30).

Wie die MBL verläuft auch die Anfangsphase der CLL in der Regel beschwerdefrei. Während ein Teil der Patienten lebenslang in einem asymptomatischen Frühstadium verbleibt (Stadium Binet A) und keine Therapie benötigt, zeigen andere Patienten einen aggressiveren Verlauf, gekennzeichnet durch ein rasches Fortschreiten der Erkrankung, Therapieresistenz und eine schlechte Gesamtüberlebensrate (3, 31). In etwa 2 bis 10% der Patienten geht die CLL in ein aggressiveres Lymphom – zumeist in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – über. Dieses als Richter-Transformation bezeichnete Phänomen geht mit einer äußerst schlechten Prognose einher, mit einem medianen Gesamtüberleben von nur wenigen Monaten (32).

## **Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren**

### ***Bestandteile der Diagnostik***

Die Diagnostik der CLL basiert neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung auf dem Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbilds (mikroskopische Differenzierung der Leukozyten), sowie der Immunphänotypisierung zur Abgrenzung der CLL von anderen Lymphomentitäten (3).

Gemäß der Leitlinie des International Workshop on CLL (iwCLL) 2018 erfordert die Diagnose einer CLL den Nachweis von mindestens 5.000 B-Lymphozyten pro  $\mu\text{l}$  im peripheren Blut über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten. Im Blutaussstrich erscheinen diese Zellen typischerweise als kleine, morphologisch reif wirkende Lymphozyten mit dichtem Zellkern und schmalen Zytoplasma. In der Immunphänotypisierung sind die B-Zell-Antigene Cluster of Differentiation (CD)19 und CD23 sowie das T-Zell-Antigen CD5 auf den CLL-Zellen nachweisbar. Charakteristisch für die CLL ist außerdem die im Vergleich zu normalen B-Zellen nur schwach ausgeprägte Expression von Oberflächenimmunglobulin, CD20 und CD79b. Ein weiteres diagnostisches Kriterium ist die Klonalität der B-Zellen, die durch den Nachweis der Leichtkettenrestriktion – also die Einschränkung auf die Expression von entweder  $\kappa$ - oder  $\lambda$ -Immunglobulin-Leichtketten – bestätigt wird (2, 3). Die Diagnose der aleukämischen Verlaufsform der CLL, dem SLL, erfordert das Vorliegen von Lymphadenopathie und die Abwesenheit von Zytopenien, welche durch ein klonales Knochenmarkinfiltrat verursacht werden. Zudem sollte die Zahl der B-Lymphozyten im peripheren Blut  $5.000/\mu\text{l}$  nicht überschreiten. Zur Diagnosesicherung sollte, wenn möglich, eine histopathologische Untersuchung einer Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden (2, 5, 33).

Vor Einleitung einer Therapie sind weitere Untersuchungen empfohlen, die zwar für die Diagnose der CLL nicht notwendig sind, jedoch eine Abschätzung der Prognose ermöglichen und die Therapieentscheidung unterstützen. Auf molekulargenetischer Ebene wird der Nachweis einer 17p-Deletion (del[17p13]) mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), eine TP53-Mutationsanalyse, die Bestimmung des variable Region des IGHV-Mutationsstatus und eine Metaphasen-Zytogenetik zum Nachweis eines komplexen Karyotyps ( $\geq$  drei Aberrationen) empfohlen. Abhängig von der Symptomatik und der geplanten Therapie sind gegebenenfalls zusätzliche Laboranalysen, bildgebende Untersuchungen oder eine Echokardiografie indiziert (2, 3).

### Stadieneinteilung

Für die Stadieneinteilung der CLL stehen zwei allgemein anerkannte Klassifizierungssysteme zur Verfügung: jenes nach Rai (34), welches vor allem in Nordamerika Anwendung findet, und jenes nach Binet (35), welches in Europa gebräuchlich ist. Beide Systeme unterscheiden drei Stadien der CLL und beruhen ausschließlich auf einer körperlichen Untersuchung und Standard-Labortests (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der CLL nach Binet und nach Rai

Stadieneinteilung nach Binet		Stadieneinteilung nach Rai	
Definition	Stadium	Definition	Stadium <sup>a</sup>
Hämoglobin $\geq$ 10 g/dl Thrombozyten $\geq$ 100.000/ $\mu$ l < 3 betroffene Regionen <sup>b,c</sup> (LK, Leber oder Milz)	A	Hämoglobin $\geq$ 11 g/dl Thrombozyten $\geq$ 100.000/ $\mu$ l	Geringes Risiko (Rai-Stadium 0)
Hämoglobin $\geq$ 10 g/dl Thrombozyten $\geq$ 100.000/ $\mu$ l $\geq$ 3 betroffene Regionen <sup>b,c</sup> (LK, Leber oder Milz)	B	Hämoglobin $\geq$ 11 g/dl Thrombozyten $\geq$ 100.000/ $\mu$ l Vergrößerte LK und/oder Splenomegalie und/oder Hepatomegalie <sup>c</sup>	Intermediäres Risiko (Rai-Stadien I und II)
Hämoglobin < 10 g/dl Thrombozyten < 100.000/ $\mu$ l	C	Hämoglobin < 11 g/dl und/oder Thrombozyten < 100.000/ $\mu$ l	Hohes Risiko (Rai-Stadien III und IV)
CLL: Chronische lymphatische Leukämie; LK: Lymphknoten a: Dargestellt ist die modifizierte Rai-Klassifikation, welche drei prognostische Gruppen (geringes, intermediäres und hohes Risiko) unterscheidet. Die Stadien gemäß der ursprünglichen Rai-Klassifikation (I-V) sind jeweils in Klammern angeführt. b: Zu den Regionen zählen zervikale (einschließlich Waldeyer-Rachenring), axilläre und inguinale LK (jeweils unilateral oder bilateral), Leber und Milz. c: Die Erfassung erfolgt ausschließlich durch eine körperliche Untersuchung. Quelle: (2, 34-36)			

### Prognostische Faktoren

Um die individuellen Krankheitsverläufe der Patienten besser vorhersagen zu können, wurden eine Reihe von Prognosefaktoren identifiziert. Beispielsweise sind Mutationen des Tumorsuppressorgens TP53, eine 17p-Deletion, sowie ein unmutierter IGHV-Status mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert (37-39). Zu den prognostischen Faktoren zählen

außerdem Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, die biochemischen Parameter  $\beta$ 2-Mikroglobulin und Laktatdehydrogenase, der Karyotyp sowie die immunphänotypischen Marker Zeta-Chain-Associated Protein Kinase 70 (ZAP-70) und CD38 (2, 3, 40, 41).

Gemäß den Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie ist das Vorliegen spezifischer genetischer Risikofaktoren für die Wahl der Erstlinientherapie entscheidend. Folgende genetische Risikofaktoren werden zur Stratifizierung der Patienten in drei genetische Risikogruppen berücksichtigt: TP53-Aberration (del[17p13] bzw. TP53-Mutation), komplexer Karyotyp und unmutierter IGHV-Status (Tabelle 3-3) (3).

Tabelle 3-3: Genetische Risikoprofile zur Stratifizierung der Erstlinientherapie

Genetisches Risikoprofil	Definition
Günstiges genetisches Risikoprofil	Mutierter IGHV-Status Keine del(17p)/TP53-Mutation Kein komplexer Karyotyp
Intermediäres genetisches Risikoprofil	Unmutierter IGHV-Status Keine del(17p) oder TP53-Mutation Kein komplexer Karyotyp
Hohes genetisches Risikoprofil	del(17p)/TP53-Mutation Komplexer Karyotyp
Del: Deletion; IGHV: Variable Region des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region) Quelle: (3)	

### ***Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten***

Die Inzidenz der CLL steigt mit zunehmendem Alter drastisch an. So wird in der Altersgruppe der über 85-Jährigen bei mehr als 35 pro 100.000 Menschen pro Jahr eine CLL neu diagnostiziert (42). Wie eine Studie aus Deutschland zeigt, weisen ältere Patienten häufiger TP53-Alterationen (17p-Deletion bzw. TP53-Mutation) auf, die bekanntermaßen mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert sind. Bei älteren Patienten mit CLL waren zudem häufiger Kombinationen von gleich mehreren prognostisch ungünstigen genetischen Markern nachweisbar (43).

Was geschlechtsspezifische Unterschiede betrifft, so sind Frauen nicht nur seltener von einer CLL betroffen, sondern haben Studien zufolge gegenüber Männern auch einen Überlebensvorteil (44, 45). Die Gründe dafür sind noch unklar; eine mögliche Erklärung ist der höhere Anteil an Männern mit unmutiertem IGHV-Status (44).

### **Zielpopulation gemäß Label**

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden. Die Zielpopulation von Pirtobrutinib umfasst daher alle mit einem BTKi vorbehandelten erwachsenen Patienten mit r/r CLL.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

### Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie

#### *Allgemein*

Empfehlungen zur Behandlung der CLL finden sich in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien, darunter in der deutschen Onkopedia-Leitlinie, herausgegeben von der DGHO (3), in der deutschen S3-Leitlinie der AWMF, (36), in der britischen Leitlinie erstellt von der British Society for Haematology (BSH) (46), in der europäischen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) (47, 48) und in der US-amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (49). Die Empfehlungen der Leitlinien unterscheiden sich teilweise, was u. a. auf die dynamische Entwicklung der Therapielandschaft der CLL in den letzten Jahren und die unterschiedlichen Veröffentlichungszeitpunkte der jeweiligen Leitlinien zurückzuführen ist. Generell richtet sich die Wahl der Therapie nach der Symptomatik, dem Allgemeinzustand, molekularen und zytogenetischen Charakteristika, therapielimitierenden Komorbiditäten, sowie Anzahl und Art der Vortherapien (3).

**Aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und Aktualität werden im Folgenden die Therapieempfehlungen basierend auf der Onkopedia-Leitlinie der DGHO sowie der deutschen S3-Leitlinie beschrieben.**

#### *Therapieindikation*

Nicht alle Patienten mit CLL sind unmittelbar therapiebedürftig. So wird im Fall einer asymptomatischen CLL im Stadium Binet A oder B eine abwartende, behandlungsfreie Strategie („watch & wait“) verfolgt. Die Einleitung einer Therapie ist grundsätzlich im Stadium Binet C indiziert, sowie im Stadium Binet A oder B, sofern eine aktive Erkrankung gemäß den Kriterien der iwCLL-Leitlinie besteht (3, 36). Für die Definition einer aktiven Erkrankung muss zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllt sein (2, 3):

- Auftreten oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie (Grenzwerte von Hämoglobin  $< 10$  g/dl oder Thrombozytenzahlen  $< 100.000/\mu\text{l}$  werden allgemein als Indikation für eine Behandlung angesehen),
- massive ( $\geq 6$  cm unterhalb des linken Rippenbogens), progrediente oder symptomatische Splenomegalie,

- massive ( $\geq 10$  cm im längsten Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie,
- progrediente Lymphozytose mit einem Anstieg von  $\geq 50\%$  über einen Zeitraum von zwei Monaten oder einer Lymphozytenverdopplungszeit von  $<$  sechs Monaten, ausgehend von einem Basiswert von  $\geq 30.000$  Lymphozyten/ $\mu\text{l}$ , und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose,
- Autoimmunkomplikationen einschließlich Anämie oder Thrombozytopenie, die schlecht auf Kortikosteroide ansprechen,
- symptomatische oder funktionelle extranodale Beteiligung (z. B. Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule),
- eines der folgenden krankheitsbedingten Symptome:
  - ungewollter Gewichtsverlust von  $\geq 10\%$  in sechs Monaten,
  - Fieber  $\geq 38$  °C unklarer Ursache für mehr als zwei Wochen,
  - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion,
  - schwerwiegende Fatigue (d. h. Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status [ECOG-PS]  $\geq 2$ , Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit, übliche Aktivitäten durchzuführen).

### ***Erstlinientherapie***

Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand und der Präferenz der Patienten, dem Vorliegen therapielimitierender Komorbiditäten (insbesondere kardiale und renale Erkrankungen), sowie dem genetischen Risikoprofil (siehe Tabelle 3-3) (3, 36).

Gemäß der S3-Leitlinie sollten Patienten in der Erstlinie unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTKi (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib und Venetoclax angeboten werden (36).

Die Onkopedia-Leitlinie sieht hingegen eine Stratifizierung der Therapie abhängig vom genetischen Risikoprofil vor. Dabei werden die folgenden drei Risikogruppen unterschieden:

- günstiges genetisches Risikoprofil (mutierter IGHV-Status, keine del[17p13] bzw. TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp),
- intermediäres genetisches Risikoprofil (unmutierter IGHV-Status, keine del[17p13] oder TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp),

- genetisches Hochrisikoprofil (del[17p13] bzw. TP53-Mutation und/oder komplexer Karyotyp) (3).

Patienten mit einem günstigen genetischen Risikoprofil (mutierter IGHV-Status, keine del[17p13] bzw. TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp) sollten bevorzugt mit einer zeitlich begrenzten Therapie bestehend aus Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab behandelt werden. Alternativ können die kovalenten BTKi Ibrutinib, Acalabrutinib – beide jeweils in Kombination mit Obinutuzumab oder als Monotherapie – oder Zanubrutinib als Dauertherapie eingesetzt werden. Hierbei sind die Zweitgenerations-BTKi Acalabrutinib und Zanubrutinib aufgrund ihrer geringeren kardialen Toxizität gegenüber Ibrutinib zu bevorzugen. Eine weitere Option stellt die zeitlich begrenzte Kombinationstherapie aus Ibrutinib und Venetoclax dar. Grundsätzlich sollte bei Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab bevorzugt eingesetzt werden, während eine BTKi-basierte Therapie für Patienten mit renalen Komorbiditäten empfohlen wird. Neben den zielgerichteten Therapien kann auf Patientenwunsch bzw. bei Nichteignung für diese Therapien (z. B. aufgrund einer kombinierten schweren kardialen und renalen Komorbidität) eine Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) eingesetzt werden. Diese sind jedoch im Vergleich zu einer BTK- bzw. BCL-2-Inhibitor-basierenden Therapie mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden (3).

Für Patienten mit einem intermediären genetischen Risiko (unmutierter IGHV-Status, keine del[17p13] oder TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp) stehen grundsätzlich dieselben Therapieoptionen zur Verfügung, jedoch sind Therapien basierend auf Zweitgenerations-BTKi oder eine zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax bevorzugt einzusetzen. Bei Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen ist hingegen die zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab vorrangig empfohlen (3).

Patienten mit genetischem Hochrisikoprofil (del[17p13] bzw. TP53-Mutation und/oder komplexer Karyotyp) sollen gemäß Leitlinienempfehlung vorrangig mit kovalenten BTKi behandelt werden, wobei Acalabrutinib oder Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib zu bevorzugen sind. Alternativ kommen Kombinationstherapien aus Venetoclax und Obinutuzumab oder Ibrutinib und Venetoclax, sowie eine Venetoclax-Monotherapie infrage (3).

Patienten mit sehr schlechtem Allgemeinzustand und kurzer Lebenserwartung werden gemäß Leitlinienempfehlung ausschließlich supportiv behandelt (3).

### ***Therapie der rezidierten oder refraktären chronischen lymphatischen Leukämie***

Die Wahl der Rezidivtherapie richtet sich in erster Linie nach der vorangegangenen Therapie (Abbildung 3-2). Zusätzlich spielen die Dauer der Vortherapie und die der Remission unter der Vortherapie, potenziell veränderte genetische Eigenschaften der CLL, sowie Alter und Komorbiditäten der Patienten eine Rolle. Außerdem sind Resistenzmutationen, die unter einer Therapie mit zielgerichteten Substanzen auftreten können, bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen (3).

Für Patienten mit einer BTKi-basierten Erstlinientherapie stellt die Kombination aus Venetoclax und Rituximab oder eine Venetoclax-Monotherapie die bevorzugte Behandlungsstrategie unabhängig vom genetischen Risikoprofil dar (Abbildung 3-2). Umgekehrt wird nach Vortherapie mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab der Einsatz eines kovalenten BTKi empfohlen, wobei insbesondere für Patienten mit längerer Remissionsdauer von mehr als zwei Jahren auch eine Re-Therapie mit Venetoclax (allerdings in Kombination mit Rituximab gemäß Zulassung für die r/r CLL) infrage kommt (Abbildung 3-2). Tritt das Rezidiv nach Abbruch einer BTKi-Therapie aufgrund von Intoleranz bzw. Nebenwirkungen auf, kann auf einen alternativen BTKi gewechselt werden (3, 36).

Für Patienten, die in der Erstlinientherapie mit Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax behandelt wurden, gibt es aufgrund mangelnder Evidenz keine Empfehlungen für eine spezifische Zweitlinientherapie. Folgende Optionen werden in der Onkopedia-Leitlinie beispielhaft angeführt: BTKi-Monotherapie, Venetoclax-Monotherapie, Venetoclax in Kombination mit Rituximab und der PI3K-Inhibitor Idelalisib in Kombination mit Rituximab (3).

Nach einer vorangegangenen Chemoimmuntherapie stehen Patienten sowohl kovalente BTKi, als auch Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Verfügung (Abbildung 3-2). Bisher liegen keine vergleichenden Daten vor, welche die Überlegenheit einer der Therapieoptionen belegen. Grundsätzlich sollte eine Chemoimmuntherapie aufgrund der deutlichen Überlegenheit der neuen, zielgerichteten Substanzen, nur noch in Ausnahmefällen für die Behandlung eines Rezidivs eingesetzt werden (3).

Bei Versagen der Zweitlinientherapie empfiehlt die Onkopedia-Leitlinie, sofern BTKi- und Venetoclax-basierte Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind, eine Kombination aus Idelalisib und Rituximab oder den nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib (3). Dieses Vorgehen entspricht auch der aktuellen Empfehlung der ESMO, der zufolge Patienten, die sowohl gegenüber BTK- als auch BCL-2-Inhibitoren refraktär sind, für eine Therapie mit Idelalisib und Rituximab, einem nicht-kovalenten BTKi oder für eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien in Betracht gezogen werden sollten (48). Für Patienten, die initial mit einer Chemoimmuntherapie behandelt wurden, stehen in der dritten Therapielinie kovalente BTKi oder Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Verfügung, abhängig von der vorausgegangenen Zweitlinientherapie (3).

Anhand der S3-Leitlinie lässt sich keine Standardbehandlung der r/r CLL nach Ausschöpfung der BTKi- und Venetoclax-basierten Therapieoptionen ableiten. Bei geeigneten Patienten sollte in diesem Fall eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus stellt Idelalisib in Kombination mit Rituximab eine Therapieoption dar, wobei das ungünstige Nebenwirkungsprofil, insbesondere das Risiko schwerwiegender und tödlicher Infektionen, zu beachten ist (36).

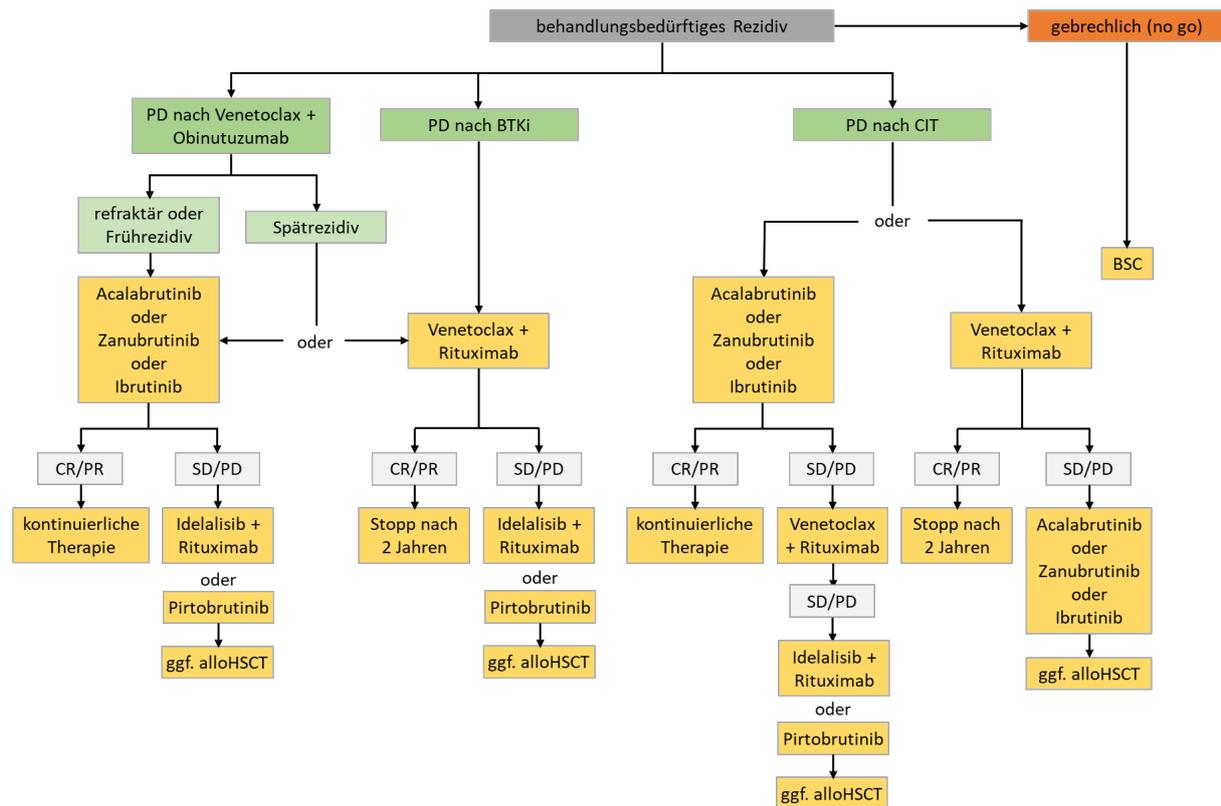


Abbildung 3-2: Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie zur Behandlung der r/r CLL  
 alloHSCT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation); BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CIT: Chemoimmuntherapie; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); r/r: Rezidiviert oder refraktär; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease)  
 Quelle: Eigene Darstellung angelehnt an (3)

### ***Bedeutung der Stammzelltransplantation in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie***

Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation hat sich mit der Einführung wirksamer, zielgerichteter Therapieoptionen und der damit verbundenen Verbesserung der Prognose deutlich verringert, sodass deren Anwendung im Wesentlichen auf Hochrisikopatienten (TP53-Aberration oder komplexer Karyotyp) nach Versagen zielgerichteter Therapien mit BTKi- und BCL-2-Inhibitoren sowie auf Patienten unabhängig vom genetischen Risikoprofil, bei denen beide Substanzklassen versagt haben, beschränkt ist (3, 36). Die Wirksamkeit und Sicherheit der allogenen Stammzelltransplantation ist auch nach einer vorangegangenen zielgerichteten Therapie belegt (50).

Eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation ist zur Behandlung der CLL ausdrücklich nicht empfohlen (3, 47).

### **Post-BTKi – Therapiesituation aufgrund der Limitationen kovalenter BTKi**

Obwohl kovalente BTKi die Behandlung der CLL revolutioniert haben, ist ihre langfristige Wirksamkeit begrenzt. So zeigte eine Analyse von Langzeitdaten aus vier klinischen Studien

mit Ibrutinib eine Abbruchrate von 51% bei einer medianen Beobachtungszeit von 3,4 Jahren (9). Ein Grund dafür ist das Auftreten therapiebedingter Toxizitäten, die vor allem auf die Off-Target-Aktivität der kovalenten BTKi zurückzuführen sind. So sind rund 24 bis 60% der Behandlungsabbrüche unter Ibrutinib auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen (9, 51).

Eine weitere häufige Ursache für einen Behandlungsabbruch unter Ibrutinib ist das Fortschreiten der CLL: So wurde die Inzidenz eines Progresses über eine Beobachtungsdauer von vier Jahren auf rund 19% geschätzt (9). In der Mehrheit der Fälle ist der CLL-Progress mit erworbenen Mutationen verbunden, die zumeist am C481-Aminosäurerest im Bereich der BTK-Bindungsstelle auftreten. Da der Wirkmechanismus von Ibrutinib von der kovalenten Bindung am C481-Aminosäurerest der BTK abhängig ist, führen Mutationen an dieser Stelle zu einem Verlust der Wirksamkeit. Ähnliche Resistenzentwicklungen wurden auch unter den kovalenten BTKi der Zweitgeneration Acalabrutinib und Zanubrutinib beobachtet, die ebenfalls kovalent am C481-Aminosäurerest der BTK binden (8, 52, 53).

Neben erworbenen Mutationen stellen auch primäre Resistenzen einen limitierenden Faktor bei der Therapie mit kovalenten BTKi dar. So weisen schätzungsweise 10 bis 16% der CLL-Patienten bereits vor Therapiebeginn eine Resistenz gegenüber Ibrutinib auf und sprechen folglich nicht auf die Behandlung an (8).

Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Behandlung mit kovalenten BTKi aufgrund potenziell bestehender Komorbiditäten, insbesondere schwere kardiale Vorerkrankungen, nicht für jeden Patienten infrage kommt (3).

### ***Post-BTKi-Therapiesituation – Limitationen der Chemoimmuntherapien und zielgerichteten Therapien***

Die zur Behandlung der r/r CLL zum Einsatz kommenden Chemoimmuntherapien sind erwiesenermaßen mit einer deutlich geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu den BTK- bzw. BCL-2-Inhibitor-basierten Behandlungsoptionen assoziiert. Beispielsweise wurde die Überlegenheit des kovalenten BTKi Acalabrutinib gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab im Rahmen einer Phase-3-Studie (ASCEND-Studie) bestätigt: Nach einem Jahr lag die progressionsfreie Überlebensrate mit 88% (95%- Konfidenzintervall [KI]: 81; 92) im Acalabrutinib-Arm deutlich höher als unter einer Bendamustin-basierten Therapie mit 69% (95%-KI: 50; 82) (54). Auch die Kombination aus Venetoclax und Rituximab zeigte ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie, bestehend aus Bendamustin und Rituximab: In der Phase-3-Studie MURANO waren 85% der Patienten unter einer Venetoclax-basierten Therapie und nur 36% der Patienten unter einer Bendamustin-basierten Therapie nach zwei Jahren progressionsfrei (Hazard Ratio [HR] [95%-KI]: 0,17 [0,11; 0,25]) (55). Aufgrund dieser Erkenntnisse sollten Chemoimmuntherapien gemäß Leitlinienempfehlung nur noch in Ausnahmefällen zur Behandlung der r/r CLL zum Einsatz kommen, etwa bei Vorliegen kombinierter kardialer und renaler Komorbiditäten oder auf Wunsch des Patienten (3). Neben der geringeren Wirksamkeit sind Chemotherapien zudem häufig mit zum Teil schwerwiegenden Toxizitäten verbunden. Im Fall von Bendamustin wurden etwa schwere (Grad 3/4) unerwünschte hämatologische

Ereignisse, wie Neutropenien (23%), Thrombozytopenien (12%) oder Anämien (2,5%) beobachtet (3).

Für Patienten, die bereits mit kovalenten BTK- sowie BCL-2-Inhibitoren behandelt wurden, bestand vor der Verfügbarkeit von Pirtobrutinib lediglich eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie aus dem PI3K-Inhibitor Idelalisib und Rituximab (3). Die Wirksamkeit dieser Therapieoption wurde in einer Phase-3-Studie belegt, in der r/r CLL-Patienten entweder mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder mit einer Rituximab-Monotherapie behandelt wurden (56). In drei bisher unpublizierten Studien, die Idelalisib bei nicht-vorbehandelter CLL sowie r/r indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) untersuchten, kam es zu einer erhöhten Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie einem erhöhten Risiko für Todesfälle, die zumeist auf Infektionen zurückzuführen waren. Die Anwendung von Idelalisib ist daher mit umfassenden Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich einer prophylaktischen Behandlung gegen eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie sowie regelmäßiger Laboruntersuchungen, verbunden (3, 36, 57). Zusammenfassend lässt sich für Patienten, die bereits mit einem BTKi und einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, anhand der verfügbaren Leitlinien keine Standardtherapie ableiten. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung erfolgt daher abhängig von der Erfahrung der Behandler und unter Abwägung aller verfügbaren Therapieoptionen, darunter eine Re-Therapie mit kovalenten BTKi (58-60).

Für jene Patienten, die nicht bereits mit einem BCL-2-Inhibitor behandelt wurden, besteht die Therapie erster Wahl in einer Kombination aus Venetoclax und Rituximab, welche im Gegensatz zu anderen zielgerichteten Therapieoptionen lediglich eine zeitlich begrenzte Gabe von zwei Jahren erfordert (3, 36). Die limitierte Behandlungsdauer wird durch das langanhaltende Ansprechen der Patienten ermöglicht, wie die Ergebnisse der Phase-3-Studie MURANO zeigen: Das mediane progressionsfreie Überleben unter Venetoclax in Kombination mit Rituximab lag bei 53,6 Monaten (95%-KI: 48,4; 57,0) (61). Dabei ist zu berücksichtigen, dass mehr als 90% der Studienteilnehmer eine Chemoimmuntherapie als Erstlinienbehandlung erhielten und nur rund 2% BTKi-vorbehandelt waren, was darauf zurückzuführen ist, dass einige der zielgerichteten Therapieoptionen erst im Laufe der letzten Jahre Einzug in die Therapieleitlinien und die Patientenversorgung gefunden haben. Somit bedarf es weiterer Studien, um die Wirksamkeit einer Venetoclax-basierten Therapie in einer r/r CLL-Studienpopulation, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurde, zu ermitteln (61). Erste Hinweise liefern Ergebnisse einer gepoolten Analyse von vier Phase-1 bis 2-Studien, der zufolge eine vorangegangene Behandlung mit Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, darunter BTKi, mit einem reduzierten Ansprechen auf eine Venetoclax-Therapie assoziiert ist (62). Diese Beobachtung wird durch eine retrospektive Analyse von Real-World-Daten gestützt, in der die Wirksamkeit einer Venetoclax-haltigen Therapie bei mit BTKi vorbehandelten Patienten untersucht wurde. Zwar erwies sich Venetoclax in Kombination mit Rituximab als wirksame Behandlungsoption für Patienten nach einer BTKi-Vortherapie, langfristige behandlungsfreie Remissionen wurden jedoch nur selten beobachtet (63).

Obwohl sich die Prognose mit der Einführung neuer Therapien verbessert hat, bleibt die CLL eine unheilbare Erkrankung. Patienten benötigen daher weitere Therapieoptionen, etwa aufgrund einer Krankheitsprogression oder eines Rückfalls nach Absetzen einer früheren Therapie aufgrund von Unverträglichkeit. Insgesamt besteht ein Mangel an Therapien, deren Wirksamkeit spezifisch an Patienten, deren Erkrankung unter einem BTKi fortgeschritten ist, untersucht wurde. Zudem sind von den verfügbaren Therapieoptionen nicht alle für alle Patienten gleichermaßen geeignet. Beispielsweise sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Venetoclax-basierte Therapie aufgrund des erhöhten Risikos eines Tumorlysesyndroms (TLS) nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen (3). Vor dem Hintergrund der beschriebenen Limitationen besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an sicheren und wirksamen Therapieoptionen für Patienten mit r/r CLL nach Vortherapie mit einem kovalenten BTKi.

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

Pirtobrutinib unterscheidet sich von den kovalenten BTKi durch die nicht-kovalente (reversible) Bindung an die BTK, die hohe Selektivität, bessere Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion (18). Aufgrund seiner hohen Selektivität zeigt der nicht-kovalente BTKi Pirtobrutinib eine reduzierte Off-Target-Aktivität. Es ist davon auszugehen, dass dies zu der guten Verträglichkeit des Wirkstoffs beiträgt.

Im Gegensatz zu den herkömmlichen, kovalenten BTKi hemmt Pirtobrutinib nicht nur die Wild-Typ BTK, sondern auch die BTK-Mutante BTK C481, die maßgeblich für die Resistenzentwicklung gegenüber kovalenten BTKi verantwortlich ist (8, 64). Für Details zur Pharmakologie von Pirtobrutinib und zur Biologie des BCR und der BTK, siehe Modul 2.

Pirtobrutinib ist der erste und einzige nicht-kovalente BTKi, der eine bedeutsame, andauernde anti-Tumoraktivität nach vorheriger Therapie mit kovalenten BTKi aufweist. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib wurde sowohl in der Studie BRUIN, einer groß angelegten Phase-1/2-Studie, an vorbehandelten Patienten mit CLL/SLL oder NHL, als auch in der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie CLL-321 untersucht. Die Studie CLL-321 schloss ausschließlich Patienten ein, die zuvor mit kovalenten BTKi behandelt worden waren und ist somit die einzige Phase-3-Studie, die sich gezielt auf diese Patientengruppe fokussierte. In beiden Studien zeigt sich ein schnelles Ansprechen und eine gute Wirksamkeit von Pirtobrutinib bei einem günstigen Sicherheitsprofil, welches sich deutlich von den bereits vorhandenen systemischen Therapien in der CLL abhebt (65, 66).

Mit Pirtobrutinib kann der medizinische Nutzen der BTK-Hemmung, wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben, nun weiter verlängert werden, indem eine sequenzielle Verwendung eines kovalenten (Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib) und nicht-kovalenten BTKi (Pirtobrutinib) ermöglicht wird. Denn ein Progress unter oder nach einer BTKi-basierten Behandlung bedeutete bisher in der Regel das Ende für eine gezielte Therapie über die BTK-Hemmung (67). Die Einführung des nicht-kovalenten BTKi Pirtobrutinib legt den Grundstein für einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der CLL, da der für die CLL-Pathogenese

hochrelevante BCR-Signalweg nun weiterhin zugänglich bleibt, die BTK-Hemmung weiterhin möglich ist und die Wirkstoffklasse nicht gewechselt werden muss. Pirtobrutinib stellt somit eine notwendige und vielversprechende Weiterentwicklung in der Therapielandschaft der CLL dar. Mit Pirtobrutinib kann zudem erstmals ein Therapiestandard für Patienten, die bereits einen BTK- und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben und für die ein besonders hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht, geschaffen werden. Für diese Patienten gibt es aktuell keine Standardtherapie bzw. klaren Therapieempfehlungen, sodass die Therapieentscheidung patientenindividuell in Abhängigkeit von der Erfahrung der Behandler und unter Abwägung aller verfügbaren Optionen, darunter eine Re-Therapie mit kovalenten BTKi, erfolgt (58-60). Der Mangel an Therapieoptionen zur Behandlung der r/r CLL nach BTKi-Vorthherapie und die Bedeutung von Pirtobrutinib zur Deckung dieses hohen therapeutischen Bedarfs wird durch das seit dem 19. Oktober 2023 laufende, vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm verdeutlicht (68). In das Härtefallprogramm wurden insgesamt 70 Patienten mit CLL eingeschlossen, für die die übrigen Therapien nach Ansicht ihrer Behandler keine geeigneten Behandlungsoptionen darstellen.

Die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib, zusammen mit der einfachen Anwendung (einmal tägliche, orale Einnahme), bieten Patienten mit r/r CLL, die bereits eine Vorthherapie mit einem BTKi erhalten haben und denen eine begrenzte Therapieauswahl zur Verfügung steht, eine spezifische und effektive Therapieoption, die den therapeutischen Bedarf in diesem Anwendungsgebiet abdeckt.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden (69).

Die CLL wird gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification, ICD-10-GM) unter der Kategorie C91.1 kodiert (70).

## **Epidemiologische Maßzahlen für die CLL in Deutschland**

Die CLL ist mit einem Anteil von rund 38% die am häufigsten diagnostizierte Leukämieform in Deutschland (1). Als Hauptquelle der epidemiologischen Maßzahlen (Inzidenz und Prävalenz in Deutschland) wurden im vorliegenden Dossier die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und die gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zweijährlich publizierten Berichte „Krebs in Deutschland“ herangezogen.

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

### ***Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede***

Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 73 Jahren betrifft die CLL überwiegend ältere Menschen (6). Daher ist davon auszugehen, dass die Prävalenz und Inzidenz mit dem Alter deutlich zunehmen. Darüber hinaus weist die CLL auch geschlechtsspezifische Unterschiede auf. So wird die Diagnose CLL bei Männern rund 1,4-mal häufiger gestellt als bei Frauen (6).

### ***Prävalenz***

Die Ermittlung der Prävalenz der CLL in Deutschland basiert auf Prävalenzangaben aus epidemiologischen Daten des ZfKD. In den verfügbaren Daten werden die Leukämien (ICD-10-GM-Codes C91 bis C95) kumuliert dargestellt, ohne zwischen einzelnen Entitäten zu differenzieren. Daher ist es notwendig, die Anteile der CLL an den Leukämien abzuleiten. Wie aus dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des ZfKD und der GEKID hervorgeht, liegt der relative Anteil der CLL an den Leukämien bei 36% für Frauen und 40% für Männer (1).

In Tabelle 3-4 ist die 5-Jahres-Prävalenz der Leukämien und, davon abgeleitet, der CLL differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht dargestellt. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag (hier 31. Dezember 2019) lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre neu an einer Leukämie bzw. CLL erkrankt sind.

Tabelle 3-4: Anzahl der CLL-Erkrankten in Deutschland im Jahr 2019 basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht

	Geschlecht	Altersgruppe in Jahren					Gesamt
		0-44	45-54	55-64	65-74	≥ 75	
<b>Leukämien (C91-C95)</b>	<b>weiblich</b>	2.134	1.504	2.841	3.641	6.697	16.817
	<b>männlich</b>	2.850	2.150	4.334	5.455	7.787	22.576
	<b>Gesamt</b>	4.984	3.654	7.175	9.096	14.484	39.393
<b>Anteil CLL (C91.1)<sup>a</sup></b>	<b>weiblich</b>	768	541	1.023	1.311	2.411	6.054
	<b>männlich</b>	1.140	860	1.734	2.182	3.115	9.030
	<b>Gesamt</b>	1.908	1.401	2.756	3.493	5.526	<b>15.085</b>

CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia)  
a: Der Anteil an C91.1 liegt bei 36% (Frauen) und 40% (Männer) (1).  
Quelle: (1, 71)

Die 5-Jahres-Prävalenz für Leukämien in Deutschland beträgt 39.393 Patienten (16.817 Frauen und 22.576 Männer) (71). Bei einem Anteil von CLL an Leukämien von 36% (Frauen) und 40% (Männer) ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz für die CLL in Deutschland von insgesamt 15.085 Erkrankten, darunter 6.054 Frauen und 9.030 Männer. Das entspricht bei einer deutschen Gesamtbevölkerung von 83.166.711 im Jahr 2019 einer 5-Jahres-Prävalenzrate für die CLL von 18,14 Erkrankten je 100.000 Einwohner (72).

### Inzidenz

Die Herleitung der Inzidenz der CLL basiert, analog der Herleitung der Prävalenz, auf epidemiologischen Daten des ZfKD zur Inzidenz der Leukämien (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der inzidenten CLL-Erkrankten in Deutschland im Jahr 2022 nach Altersgruppen und Geschlecht

	Geschlecht	Altersgruppe in Jahren								Gesamt
		0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80	
<b>Leukämien (C91-C95)</b>	<b>weiblich</b>	298	72	146	226	579	1.000	1.366	1.932	5.619
	<b>männlich</b>	382	111	204	302	923	1.689	2.079	2.145	7.835
	<b>Gesamt</b>	680	183	350	528	1.502	2.689	3.445	4.077	13.454
<b>Anteil CLL (C91.1)<sup>a</sup></b>	<b>weiblich</b>	107	26	53	81	208	360	492	696	2.023
	<b>männlich</b>	153	44	82	121	369	676	832	858	3.134
	<b>Gesamt</b>	260	70	134	202	578	1.036	1.323	1.554	<b>5.157</b>

CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia)  
a: Der Anteil an C91.1 liegt bei 36% (Frauen) und 40% (Männer) (1).  
Quelle: (1, 71)

Die Inzidenz der Leukämien in Deutschland beträgt 13.454 Patienten (5.619 Frauen und 7.835 Männer) für das Jahr 2022 (71). Bei einem Anteil von CLL an Leukämien von 36% (Frauen) und 40% (Männer) ergibt sich eine Inzidenz für das CLL in Deutschland im Jahr 2022 von insgesamt 5.157 Personen, darunter 2.023 Frauen und 3.134 Männer. Das entspricht bei einer deutschen Gesamtbevölkerung von 83.118.501 im Jahr 2022 einer Inzidenzrate von 6,2 Personen je 100.000 Einwohner (72).

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Pirtobrutinib	13.025	11.589
<b>Population A:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK- Inhibitor	11.530	10.259
<b>Population B:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK- Inhibitor und einem BCL-2- Inhibitor	1.495	1.330
BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Die Zielpopulation für Pirtobrutinib als Monotherapie umfasst erwachsene Patienten mit r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden (69). Für Deutschland liegen für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation keine öffentlich zugänglichen Daten vor. Es wird daher die Anzahl der Patienten der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) basierend auf Ergebnissen einer retrospektiven Routinedatenanalyse hergeleitet.

Grundlage der retrospektiven Routinedatenanalyse sind anonymisierte Abrechnungsdaten der deutschen Krankenkasse AOK PLUS im Zeitraum vom 01. Januar 2010 bis 31. März 2023. Die primären Ziele der Studie waren

- die Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz der CLL im Zeitraum von 2012 bis 2022 und
- die Ermittlung des Anteils der Patienten, die mit einem BTKi behandelt wurden, einschließlich der Patienten mit abgebrochener BTKi-Behandlung, sowie der Patienten, die nach abgebrochener BTKi-Behandlung eine weitere medikamentöse Antikrebstherapie initiiert haben. Letztere wurden zusätzlich danach differenziert, ob sie im Laufe des Studienzeitraums eine Venetoclax-Behandlung erhielten (abgeschlossene, laufende oder keine Venetoclax-Behandlung).

Im Folgenden werden das Studiendesign der retrospektiven Routinedatenanalyse sowie die Herleitung der GKV-Zielpopulation beschrieben.

### **Studiendesign der retrospektiven Routinedatenanalyse**

#### ***Datengrundlage***

Die retrospektive Routinedatenanalyse basiert auf Abrechnungsdaten aller versicherter Patienten der AOK PLUS, einem Träger der deutschen GKV mit rund 3,5 Millionen Versicherten in Sachsen und Thüringen.

Der Datensatz der AOK PLUS umfasst unter anderem demografische Angaben wie Alter und Geschlecht, Informationen zur stationären und ambulanten Behandlung sowie Diagnosen nach ICD-10-GM. Stationäre Abgaben werden begrenzt durch die deutschen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes erfasst, ambulante Abgaben durch Pharmazentralnummern (PZN), welche Informationen über den Wirkstoff, die Stärke und die Menge liefern und in Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC)-Codes einschließlich definierter Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) übersetzt werden.

Generell werden Abrechnungsdaten deutscher Krankenkassen als verlässliche Quelle anerkannt und finden in der gesundheitsökonomischen Forschung häufig Anwendung. Aufgrund einheitlicher Regulierungen und Strukturen im deutschen Gesundheitssystem wird der Datensatz als repräsentativ für Deutschland hinsichtlich der erbrachten Gesundheitsdienstleistungen angesehen. Dementsprechend wurden die Versorgungsdaten der AOK PLUS bereits zuvor als Evidenzquelle vom G-BA akzeptiert (73).

#### ***Studienpopulation und -zeitraum***

In die retrospektive Routinedatenanalyse wurden Versicherte mit zumindest einer stationären und/oder zwei gesicherten ambulanten CLL-Diagnosen (C91.1, ICD-10-GM) innerhalb von vier Quartalen (M2Q-Kriterium) im Zeitraum vom 01. Januar 2012 bis 31. Dezember 2022 eingeschlossen. Patienten mit der ersten gesicherten Diagnose im vierten Quartal 2022 und der zweiten gesicherten Diagnose im ersten Quartal 2023 konnten ebenfalls eingeschlossen

werden. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der ersten Diagnose (Indexdatum) mindestens 18 Jahre alt sein.

Die Epidemiologie der CLL wurde im Zeitraum zwischen 2012 und 2022 analysiert. Im vorliegenden Dossier wird das aktuellste Studienjahr 2022 herangezogen. Für die Berechnung der Prävalenz für das Jahr 2022 wurden Patienten mit einem Indexdatum zwischen 01. Januar 2012 und 31. Dezember 2022 berücksichtigt, die am 01. Januar 2022 am Leben und vom 01. Januar 2022 bis zum 31. Dezember 2022 (oder bis zum Tod zu einem früheren Zeitpunkt im Jahr 2022) durchgehend versichert waren.

Die Anteile der mit einem BTKi behandelten Patienten wurden ab dem Jahr 2014 erhoben, was dem Zeitpunkt der frühesten BTKi-Zulassung in Deutschland entspricht. Für die Ermittlung des Anteils der mit einem BTKi behandelten Patienten im Jahr 2022 wurden Patienten mit einem Indexdatum zwischen 01. Januar 2012 und 31. Dezember 2022 berücksichtigt, die am 01. Januar 2022 am Leben und vom 01. Januar 2022 bis zum 31. Dezember 2022 (oder bis zum Tod zu einem früheren Zeitpunkt im Jahr 2022) durchgehend versichert waren und zumindest eine Verschreibung eines BTKi am oder nach dem Indexdatum und im Zeitraum zwischen dem 01. Januar 2022 und 31. Dezember 2022 aufwiesen.

Darüber hinaus wurde der Anteil der Patienten, die ihre BTKi-Behandlung abgesetzt und eine weitere Antikrebstherapie initiiert haben, ermittelt (Post-BTKi-Population). Die Post-BTKi-Population für das Jahr 2022 umfasst Patienten mit einem Indexdatum zwischen 01. Januar 2012 und 31. Dezember 2022, die am 01. Januar 2022 am Leben und vom 01. Januar 2022 bis zum 31. Dezember 2022 (oder bis zum Tod zu einem früheren Zeitpunkt im Jahr 2022) durchgehend versichert waren und zumindest eine BTKi-Verschreibung im Zeitraum zwischen dem Indexdatum und dem 31. Dezember 2022 aufwiesen. Die Patienten mussten ihre BTKi-Behandlung vor dem 31. Dezember 2022 abgesetzt haben und eine Verschreibung einer weiteren medikamentösen Therapie zur Behandlung der CLL im Zeitraum nach dem Absetzen der BTKi-Behandlung und zwischen dem 01. Januar 2022 und 31. Dezember 2022 aufweisen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der neuen Therapie auch um den zuvor eingesetzten BTKi handeln konnte. Die im Rahmen der retrospektiven Routinedatenanalyse erhobenen medikamentösen CLL-Therapien sind in Tabelle 3-7 dargestellt. Das Absetzen der BTKi-Therapie wurde definiert als der Beginn einer 90-tägigen Unterbrechung nach dem vermuteten Ende der Versorgung mit dem entsprechenden Arzneimittel. Das vermutete Ende der Versorgung wird auf Basis der Menge und Stärke des verschriebenen Arzneimittels bestimmt unter der Annahme, dass der Patient die von der WHO definierte Tagesdosis (DDD) einnimmt sowie unter Berücksichtigung eines Vorratsaufbaus.

Tabelle 3-7: Medikamentöse CLL-Therapien in der retrospektiven Routinedatenanalyse

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe	ATC-Codes	OPS-Codes
<i>Kinaseinhibitoren</i>			
Kovalente BTKi	Acalabrutinib	L01EL02; L01XE51 (ab 2021)	6-00d.1

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe	ATC-Codes	OPS-Codes
	Ibrutinib	L01EL01; L01XE27 (ab 2021)	6-007.e
	Zanubrutinib	L01EL03	6-00f.n
PI3K-Inhibitoren	Duvelisib	L01EM04	6-00e.b
	Idelalisib	L01EM01; L01XX47	6-007.f
	Copanlisib	L01EM02	n/a
	Alpelisib	L01EM03	6-00d.2
<i>Monoklonale Antikörper</i>			
Anti-CD20	Obinutuzumab	L01XC15; L01FA03 (ab 2022)	6-007.j
	Ofatumumab	L01XC10; L01FA02 (ab 2022)	6-006.4
	Rituximab	L01XC02; L01FA01 (ab 2022)	6-001.h; 6-001.j; 6-001.6
Anti-CD52	Alemtuzumab	L01XC04; L04AA34	6-001.0
<i>Andere Therapien</i>			
BCL-2-Inhibitoren	Venetoclax	L01XX52	6-00a.k
Purinanaloga	Fludarabin	L01BB05	-
Alkylierende Substanzen	Bendamustin	L01AA09	-
	Chlorambucil	L01AA02	-
	Cyclophosphamid	L01AA01	-
Immunmodulatoren	Lenalidomid	L04AX04	6-003.g
Andere Chemotherapien	Nicht spezifizierte Chemotherapie	-	8-542 to 8-544
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CD: Cluster of Differentiation; CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel;			

In den Jahren 2020 bis 2022 wurden für die Post-BTKi-Population zusätzlich die Anteile der Patienten, die Venetoclax erhalten haben, differenziert nach abgeschlossener oder laufender Venetoclax-Therapie, berechnet. Für das Jahr 2022 wurden alle Patienten der Post-BTKi-Population berücksichtigt, die zumindest eine Verschreibung von Venetoclax zwischen dem Indexdatum und dem 31. Dezember 2022 aufwiesen.

### ***Hochrechnung auf die GKV-Referenzbevölkerung***

Um die Repräsentativität der AOK PLUS-Daten für die deutsche GKV-Bevölkerung zu gewährleisten, wurden die beobachteten Fallzahlen auf die Referenzpopulation der deutschen GKV, adjustiert nach Alter und Geschlecht, extrapoliert. Die Hochrechnung erfolgte anhand der vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichten Demografie der GKV-Versicherten (KM-6-Statistik).

Eine ausführliche Beschreibung der Methodik der vorliegenden retrospektiven Routinedatenanalyse kann der beigefügten Excel-Tabelle entnommen werden (74).

### **Herleitung der GKV-Zielpopulation**

Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation wird basierend auf den Ergebnissen der zuvor beschriebenen retrospektiven Routinedatenanalyse wie folgt schrittweise hergeleitet:

- Schritt 1: Ermittlung der Anzahl erwachsener Patienten mit CLL im Jahr 2025,
- Schritt 2a: Patienten, die einen BTKi und keinen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Population A),
- Schritt 2b: Patienten, die einen BTKi und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Population B),
- Schritt 3: Berechnung des GKV-Anteils der Patienten mit CLL in der Zielpopulation (74).

#### ***Schritt 1: Ermittlung der Anzahl erwachsener Patienten mit CLL im Jahr 2025***

Als Ausgangspunkt für die Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Prävalenz der CLL herangezogen. Diese wird auf Basis der retrospektiven Routinedatenanalyse ermittelt, wobei die Ergebnisse des aktuellsten verfügbaren Studienjahrs 2022 mit einer Grundgesamtheit von 3.297.847 Versicherten herangezogen werden. Aus Sicht von Lilly handelt es sich dabei um die beste verfügbare Evidenz zur Schätzung der Prävalenz der CLL in Deutschland, da im Gegensatz zur ZfKD-Datenbank Prävalenzangaben spezifisch für die CLL (ICD-10-Code C91.1) ermittelt wurden.

Bezogen auf die GKV-Referenzbevölkerung liegt die Prävalenz erwachsener Patienten mit CLL im Jahr 2022 bei 165,5 pro 100.000 Versicherte. Um die Anzahl der erwachsenen CLL-Patienten für das Jahr 2025 zu ermitteln, wurde die Prävalenzrate auf die projizierte Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 von 83.842.400 (basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung nach der BEV-Variante-10, siehe Tabelle 3-9) hochgerechnet. Die erwartete Prävalenz im Jahr 2025 liegt demnach bei 138.747 erwachsenen CLL-Patienten.

#### ***Schritt 2a: Patienten, die einen BTKi und keinen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Population A)***

Die Anzahl der CLL-Patienten, die einen BTKi erhalten haben, liegt den Ergebnissen der retrospektiven Routinedatenanalyse zufolge im Jahr 2022 bei 13,8 pro 100.000 Versicherte. Hochgerechnet auf eine projizierte Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 von 83.842.400 ergeben sich für das Jahr 2025 11.530 CLL-Patienten, die einen BTKi und keinen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Population A).

#### ***Schritt 2b: Patienten, die einen BTKi und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Population B)***

Die Anzahl der CLL-Patienten, die einen BTKi und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben, liegt den Ergebnissen der retrospektiven Routinedatenanalyse zufolge im Jahr 2022 bei

1,8 pro 100.000 Versicherte. Hochgerechnet auf eine projizierte Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 von 83.842.400 ergeben sich für das Jahr 2025 1.495 CLL-Patienten, die einen BTKi und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Population B).

### **Schritt 3: Berechnung des GKV-Anteils der Patienten mit CLL in der Zielpopulation**

Im letzten Schritt wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Pirtobrutinib in der GKV berechnet. Hierfür wurden die aktuellsten vom Bundesministerium für Gesundheit zur Verfügung gestellten Daten zur Anzahl der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2023 herangezogen und in Relation zur Bevölkerungszahl desselben Jahres gestellt. Bei 74.256.932 GKV-Versicherten und 83.456.045 Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2023 ergibt sich ein GKV-Anteil von 89,0% (72, 75). Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch für das Jahr 2025 angenommen. Die prognostizierte Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation, die im Jahr 2025 für die Behandlung mit Pirtobrutinib in Frage kommt, beträgt somit 11.589 Patienten (10.259 Patienten in Population A und 1.330 Patienten in Population B).

Die Herleitung der GKV-Zielpopulation ist in Tabelle 3-8 zusammengefasst.

Tabelle 3-8: Herleitung der GKV-Zielpopulation von Pirtobrutinib für das Jahr 2025

Schritt	Anteil	Anzahl
Schritt 1: Anzahl erwachsener Patienten mit CLL im Jahr 2025	165,5 pro 100.000	138.747
Schritt 2a: Patienten, die einen BTKi und keinen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Population A)	13,8 pro 100.000	11.530
Schritt 2b: Patienten, die einen BTKi und einen BCL-2-Inhibitor erhalten haben (Population B)	1,8 pro 100.000	1.495
Schritt 3: GKV-Zielpopulation (gesamt)		<b>11.589</b>
Population A: Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	89,0%	<b>10.259</b>
Population B: Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor		<b>1.330</b>
BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (74)		

Bedingt durch methodische Limitationen, die mit retrospektiven Studien basierend auf Krankenkassendaten einhergehen, sind die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

**Einordnung der GKV-Zielpopulation im Vergleich zu früheren Beschlüssen**

In der vorliegenden Indikation der r/r CLL nach Vortherapie mit einem BTKi liegt bereits ein Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib vor. In diesem wurde die Anzahl der CLL-Patienten nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor mit 4.620 bis 6.060 und nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor mit 770 bis 1.430 angegeben (76). Diese Angaben liegen deutlich niedriger als die von Lilly im vorliegenden Dossier ermittelten Patientenzahlen.

Ein Grund für diese Abweichung ist die aktuellere Datenbasis, die der Herleitung der Zielpopulation von Pirtobrutinib zugrunde liegt. Während für Zanubrutinib Abrechnungsdaten aus dem Zeitraum zwischen 01. Januar 2013 und 31. Dezember 2020 herangezogen wurden, wurden im vorliegenden Dossier Abrechnungsdaten vom 01. Januar 2010 bis 31. März 2023 analysiert. Da die CLL überwiegend ältere Menschen betrifft (Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5), ist vor dem Hintergrund des demografischen Wandels davon auszugehen, dass die Prävalenz der CLL und damit auch die Größe der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet über die Zeit zunehmen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass der Einsatz der BTKi bedingt durch die Zulassung und zunehmende Bedeutung zielgerichteter Therapien, wie Zweitgenerations-BTKi (77, 78), im Laufe der letzten Jahre zugenommen hat (74), was ebenfalls zu einer Zunahme der Anzahl der Patienten mit r/r CLL nach Vortherapie mit einem BTKi führt. Darüber hinaus bestehen methodische Unterschiede in der Herleitung der Patientenzahlen für Pirtobrutinib im Vergleich zu Zanubrutinib. Insbesondere erfolgte im vorliegenden Dossier keine Einschränkung auf Patienten, die sich bereits in der  $\geq 2$ . Therapielinie befinden.

Weitere Verfahren in der Indikation r/r CLL nach Vortherapie mit einem BTKi liegen nicht vor. Aufgrund der aktuelleren Datengrundlage stellt die im vorliegenden Dossier berechnete Spanne aus Sicht von Lilly eine bessere Annäherung an die erwartbare Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation dar.

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

Da die CLL überwiegend ältere Menschen betrifft (Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5), ist vor dem Hintergrund des demografischen Wandels und der damit verbundenen Zunahme älterer Menschen in der Gesamtbevölkerung davon auszugehen, dass die Inzidenz und Prävalenz der CLL und damit auch die Größe der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren zunehmen. Um die zu erwartende Änderung der GKV-Zielpopulation zu prognostizieren, wird in Anlehnung an das methodische Vorgehen im Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib eine jährliche Steigerungsrate basierend auf der Zunahme des Anteils älterer Menschen ( $\geq 60$  Jahre) an der Gesamtbevölkerung Deutschlands berechnet (79).

*Extrapolation der GKV-Zielpopulation*

Zunächst wurde die Entwicklung der Altersstruktur in Deutschland für die Jahre 2021 bis 2030 anhand der beim Statistischen Bundesamt (Destatis) abrufbaren Bevölkerungsstände und Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-Variante 10) betrachtet. Darauf basierend wurde die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils der  $\geq 60$ -Jährigen an der Gesamtbevölkerung mittels linearer Regression ermittelt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland für die Jahre 2021 bis 2030

Jahr	Bevölkerung <sup>a</sup>	$\geq 60$ Jahre <sup>a</sup>	Anteil $\geq 60$ Jahre	Jährliche Steigerungsrate <sup>b</sup>
2021	83.237.124	24.430.543	29,35%	0,41%
2022	83.118.501	24.648.078	29,65%	
2023	83.456.045	25.053.969	30,02%	
2024	83.904.500	25.634.700	30,55%	
2025	83.842.400	26.008.000	31,02%	
2026	83.763.500	26.377.200	31,49%	
2027	83.656.100	26.700.500	31,92%	
2028	83.521.500	26.982.800	32,31%	
2029	83.361.000	27.202.300	32,63%	
2030	83.176.300	27.334.800	32,86%	

a: Die Bevölkerungszahlen 2021-2023 basieren auf einer Datenbankabfrage beim Statistisches Bundesamt. Die Bevölkerungszahlen 2024-2030 basieren auf einer Bevölkerungsvorausberechnung nach der BEV-Variante 10 (Bevölkerungsminimum mit niedriger Geburtenrate, geringem Anstieg der Lebenserwartung und niedrigem Wanderungssaldo [G1-L1-W1]).

b: Die jährliche prozentuale Steigerung des Anteils der  $\geq 60$ -Jährigen an der Gesamtbevölkerung wurde mittels linearer Regression ermittelt (74).

Quelle: (72, 74, 80)

Unter der Annahme der berechneten Steigerungsrate von 0,41% wurde die GKV-Zielpopulation, ausgehend von der zuvor für das Jahr 2025 ermittelten GKV-Zielpopulation, für die nächsten Jahre mit der nachfolgenden Formel linear fortgeschrieben und in Tabelle 3-10 dargestellt:

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

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

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2025 bis 2030

Jahr	GKV-Zielpopulation		
	Gesamt	Population A	Population B
2025	11.589	10.259	1.330
2026	11.637	10.302	1.335
2027	11.685	10.344	1.341
2028	11.734	10.387	1.347
2029	11.782	10.430	1.352
2030	11.831	10.474	1.358

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
Quelle: (74)

Unter der Annahme einer jährlichen Steigerungsrate von 0,41%, basierend auf der zu erwartenden Zunahme des Anteils älterer Menschen ( $\geq 60$  Jahre) in der Gesamtbevölkerung, ist ein Anstieg der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 11.831 (10.474 Patienten in Population A und 1.358 Patienten in Population B) bis zum Jahr 2030 zu erwarten.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pirtobrutinib	Pirtobrutinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden.	<b>Population A:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor <b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>a</sup></b>	10.259
		<b>Population B:</b> Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>	1.330
<p>BCL-2: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: Chronische lymphatische Leukämie (Chronic Lymphocytic Leukemia); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Da für Population A keine Studie vorliegt, deren Vergleichsarm der durch den G-BA festgelegten ZVT entspricht, kann formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Mit Blick auf die Ergebnisse der Studie CLL-321 stellt Pirtobrutinib jedoch auch für Patienten der Population A eine relevante Therapieoption dar, insbesondere im Hinblick auf das Sicherheitsprofil.</p>			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Herleitung des in Tabelle 3-11 dargestellten Anteils der GKV-Versicherten in der Zielpopulation basiert auf den Quellen, die in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 zitiert werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirtobrutinib für erwachsene Patienten mit r/r CLL, die zuvor mit einem BTKi behandelt wurden, wird in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargelegt. Da für Population A keine Studie vorliegt, deren Vergleichsarm der durch den G-BA festgelegten ZVT entspricht, kann formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Mit Blick auf die Ergebnisse der Studie CLL-321 stellt Pirtobrutinib jedoch auch für Patienten der Population A eine relevante Therapieoption dar, insbesondere im Hinblick auf das Sicherheitsprofil. Basierend auf der Studie CLL-321 liegt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Pirtobrutinib für die Population B vor.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der CLL in Deutschland sowie zur Herleitung der Zielpopulation wurden die Angaben des ZfKD des RKI (1, 71) sowie eine retrospektive Routinedatenanalyse basierend auf Abrechnungsdaten der Krankenkasse AOK PLUS herangezogen. Die zugehörigen Seitenzahlen sind im beigelegten Excel-Dokument vermerkt (74). Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland und Bevölkerungsvorausberechnung wurde auf Daten des Statistischen Bundesamts zurückgegriffen (72, 80). Der Anteil der GKV-Versicherten wurde dem publizierten Bericht des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (75).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 10.01.2025]
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
5. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American Journal of Hematology*. 2021;96(12):1679-705.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
7. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
8. Nakhoda S, Vistarop A, Wang YL. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2023;200(2):137-49.
9. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(13):1437-43.
10. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;16(11):684-701.
11. Stevenson FK, Forconi F, Kipps TJ. Exploring the pathways to chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;138(10):827-35.
12. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment — from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(8):510-27.
13. Chatzikonstantinou T, Demosthenous C, Baliakas P. Biology and Treatment of High-Risk CLL: Significance of Complex Karyotype. *Front Oncol*. 2021;11:788761.
14. Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(3):145-62.
15. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018;17(1):57.
16. Koues OI, Oltz EM, Payton JE. Short-Circuiting Gene Regulatory Networks: Origins of B Cell Lymphoma. *Trends Genet*. 2015;31(12):720-31.

17. Stephens DM, Byrd JC. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibitors: the Achilles heel of their success story in lymphoid malignancies. *Blood*. 2021;138(13):1099-109.
18. Brandhuber BJ, Gomez EB, Smith S, Eary TC, Spencer SR, Rothenberg MS, et al. LOXO-305, A Next Generation Reversible BTK Inhibitor, for Overcoming Acquired Resistance to Irreversible BTK Inhibitors. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018;18:216.
19. Shingleton J, Wang J, Baloh C, Dave T, Davis N, Happ L, et al. Non-Hodgkin Lymphomas: Malignancies Arising from Mature B Cells. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(3):a034843.
20. Kim HO. Development of BTK inhibitors for the treatment of B-cell malignancies. *Arch Pharm Res*. 2019;42(2):171-81.
21. Hershkovitz-Rokah O, Pulver D, Lenz G, Shpilberg O. Ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma: clinical, molecular and treatment aspects. *Br J Haematol*. 2018;181(3):306-19.
22. ONKO-Internetportal. Chronische lymphatische Leukämie (CLL). 2015. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/non-hodgkin-lymphome/b-zell-lymphome/hintergrund/diagnose.html>. [Zugriff am: 10.01.2025]
23. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Lymphome: Symptome, Einteilung, Behandlung. 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/lymphome/index.php>. [Zugriff am: 26.02.2025]
24. Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(9):1481-95.
25. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *Eur J Haematol*. 2004;72(6):381-9.
26. Buzaglo JS, Miller MF, Zaleta AK, Johnson J, McManus S, Karten C, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Patient Reported Outcomes and Quality of Life: Findings from the Cancer Experience Registry. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2122-.
27. Kay NE, Flowers CR, Weiss M, Lamanna N, Flinn IW, Grinblatt D, et al. Variation in Health-Related Quality of Life by Line of Therapy of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2012;120(21):3926.
28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Monoklonale B-Zell Lymphozytose. 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-zell-lymphozytose/@@guideline/html/index.html#litID0ERHAC>. [Zugriff am: 10.01.2025]
29. Hampel PJ, Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022. *Blood Cancer Journal*. 2022;12(11):161.
30. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015;126(4):454-62.
31. Mansouri L, Thorvaldsdottir B, Sutton L-A, Karakatsoulis G, Meggendorfer M, Parker H, et al. Different prognostic impact of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia depending on IGHV gene somatic hypermutation status: a study by ERIC in HARMONY. *Leukemia*. 2023;37(2):339-47.

32. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink AM, Cramer P, v Tresckow J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)—a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia*. 2021;35(1):169-76.
33. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, Awan F, Bilgrami SF, Bociek G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(6):622-34.
34. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
35. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
36. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient\*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 2.0, 2024, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2024.
37. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2000;343(26):1910-6.
38. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4473-9.
39. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-54.
40. Mkhwanazi ZA, Nyambuya TM, Mfusi SA, Nkambule BB. Prognostic markers in patients with chronic lymphocytic leukaemia on targeted therapy, chemoimmunotherapy with anti-CD20 monoclonal antibody: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1218.
41. International CLL-IPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-90.
42. Eichhorst B, Hallek M, Goede V. Management of unfit elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Intern Med*. 2018;58:7-13.
43. Truger MS, Jeromin S, Weissmann S, Dicker F, Kern W, Schnittger S, et al. Accumulation of adverse prognostic markers worsens prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2015;168(1):153-6.
44. Catovsky D, Wade R, Else M. The clinical significance of patients' sex in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(6):1088-94.
45. Kristinsson SY, Dickman PW, Wilson WH, Caporaso N, Björkholm M, Landgren O. Improved survival in chronic lymphocytic leukemia in the past decade: a population-based study including 11,179 patients diagnosed between 1973-2003 in Sweden. *Haematologica*. 2009;94(9):1259-65.
46. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2022;197(5):544-57.

47. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(1):23-33.
48. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol.* 2024;35(9):762-8.
49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2023 2023.
50. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, Lahoud OB, Eyre TA, Brander DM, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv.* 2020;4(16):3977-89.
51. Mato AR, Roeker LE, Allan JN, Pagel JM, Brander DM, Hill BT, et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. *Am J Hematol.* 2018;93(11):1394-401.
52. Frustaci AM, Deodato M, Zamprogna G, Cairoli R, Montillo M, Tedeschi A. Next Generation BTK Inhibitors in CLL: Evolving Challenges and New Opportunities. *Cancers (Basel).* 2023;15(5).
53. Woyach J, Huang Y, Rogers K, Bhat SA, Grever MR, Lozanski A, et al. Resistance to Acalabrutinib in CLL Is Mediated Primarily By BTK Mutations. *Blood.* 2019;134:504.
54. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(25):2849-61.
55. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine.* 2018;378(12):1107-20.
56. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine.* 2014;370(11):997-1007.
57. Gilead Sciences GmbH. Rote-Hand-Brief zu Zydelig® (Idelalisib): Einschränkungen für die Anwendung. 2016.
58. Mato AR, Hess LM, Chen Y, Abada PB, König H, Pagel JM, et al. Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(1):57-67.
59. Thompson MC, Roeker LE, Coombs CC, Jensen JL, Kamdar M, Skarbnik A, et al. Addressing a New Challenge in Chronic Lymphocytic Leukemia: Outcomes of Therapies after Exposure to Both a Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor and Venetoclax. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):2628-.
60. Eyre TA, Hess LM, Sugihara T, He D, Khanal M, Pagel JM, et al. Clinical outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) who received treatment with a covalent BTK and BCL2 inhibitor in the United States: a real-world database study. *Leukemia & Lymphoma.* 2023;64(5):1005-16.
61. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, D'Rozario J, Owen CJ, Assouline S, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood.* 2022;140(8):839-50.

62. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, Coutre SE, Davids MS, Eichhorst B, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood*. 2019;134(2):111-22.
63. Lew TE, Bennett R, Lin VS, Whitechurch A, Handunnetti SM, Marlton P, et al. Venetoclax-rituximab is active in patients with BTKi-exposed CLL, but durable treatment-free remissions are uncommon. *Blood Advances*. 2024;8(6):1439-43.
64. Brullo C, Villa C, Tasso B, Russo E, Spallarossa A. Btk Inhibitors: A Medicinal Chemistry and Drug Delivery Perspective. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7641.
65. Loxo Oncology Inc. Interim Clinical Study Report LOXO-BTK-18001. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Version 2.0. 2023.
66. Loxo Oncology Inc. Clinical Study Report LOXO-BTK-20020. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator's Choice of Idelalisib plus Rituximab or Bendamustine plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-321). Version 1.0. 2024.
67. Wen T, Wang J, Shi Y, Qian H, Liu P. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia*. 2021;35(2):312-32.
68. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Aktuell laufende und bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramme. 2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html>. [Zugriff am: 19.12.2024]
69. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: März 2025.
70. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2025. 2025. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/block-c81-c96.htm>. [Zugriff am: 19.02.2025]
71. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Letzte Aktualisierung: 05. September 2024. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 19.02.2025]
72. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). GENESIS-Online. Tabelle 12411-0005. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2025. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>. [Zugriff am: 31.01.2025]
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abaloparatid (Osteoporose, postmenopausale Frauen). 2024.
74. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der GKV-Zielpopulation. 2025.
75. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. 2024. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf). [Zugriff am: 19.02.2025]

76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert/refraktär). 2023.
77. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® (Acalabrutinib) 100 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2023.
78. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® (Zanubrutinib) 80 mg Hartkapseln. Stand der Information: April 2024.
79. BeiGene Netherlands B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Zanubrutinib (Brukinsa®). Modul 3 B. 2022.
80. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). GENESIS-Online. Tabelle 12421-0002. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2025. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1709310273673#abreadcrumb>. [Zugriff am: 31.01.2025]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Pirtobrutinib</b>					
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	Kontinuierlich 1x täglich 200 mg p.o.	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					
<b>Population A</b>					
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>					
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	Kontinuierlich 1x täglich p.o. Woche 1: 7 x 20 mg Woche 2: 7 x 50 mg Woche 3: 7 x 100 mg Woche 4: 7 x 200 mg ab Woche 5: 337 x 400 mg	365	1	365
Rituximab		<u>Zyklus 1<sup>a</sup></u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. <u>Zyklen 2-6</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	10	1	10

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		<u>Ab Zyklus 7 für 4 Zyklen<sup>b</sup></u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.			
<b>Population B</b>					
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</b>					
Idelalisib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Kontinuierlich 2x täglich 150 mg p.o.	365	1	365
Rituximab		<u>Zyklus 1</u> 1x pro 7-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. <u>Zyklen 2-5</u> 1x pro 14-Tage-Zyklus an Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. <u>Zyklen 6-8</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. <u>Ab Zyklus 9 für 4 Zyklen<sup>b</sup></u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	12	1	12
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</b>					
Bendamustin	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach	<u>Zyklen 1-6</u> 2x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 und 2 70 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	12	2	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Rituximab	einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	<u>Zyklus 1</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.  <u>Zyklen 2-6</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.  <u>Ab Zyklus 7 für 4 Zyklen<sup>b</sup></u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	10	1	10
<b>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</b>					
Chlorambucil	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie	<u>Zyklen 1-6</u> 2x täglich p.o. pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg	12	2	12
Rituximab	einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	<u>Zyklus 1</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.  <u>Zyklen 2-6</u> 1x pro 28-Tage-Zyklus an Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.  <u>Ab Zyklus 7 für 4 Zyklen<sup>b</sup></u> 1x pro 56-Tage-Zyklus an Tag 1	10	1	10

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.			
<b>Best-Supportive-Care<sup>c</sup></b>					
<b>Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)<sup>d</sup></b>					
Rituximab (R-CHOP)	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	3	1	3
Cyclophosphamid (R-CHOP)		<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 750 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	3	1	3
Doxorubicin (R-CHOP)		<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 50 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	3	1	3
Vincristin (R-CHOP)		<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 1,4 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. <u>max. absolut 2 mg pro Gabe</u>	3	1	3
Prednison (R-CHOP)		<u>Zyklen 1, 3, 5</u> 1x täglich pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 bis 5 100 mg p.o.	15	5	15
Rituximab (R-DHAP)		<u>Zyklen 2, 4, 6</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	3	1	3
Dexamethason (R-DHAP)		<u>Zyklen 2, 4, 6</u> 1x täglich pro	12	4	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		42-Tage-Zyklus an Tag 1 bis 4 40 mg p.o.			
Cytarabin (R-DHAP)		<u>Zyklen 2, 4, 6</u> 2x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 2 2.000 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	3	1	3
Cisplatin (R-DHAP)		<u>Zyklen 2, 4, 6</u> 1x pro 42-Tage-Zyklus an Tag 1 100 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.	3	1	3
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Einmalige Infusion allogener Stammzellen	1	1	1
<b>Acalabrutinib</b>					
Acalabrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Kontinuierlich 2x täglich 100 mg p.o.	365	1	365
<b>Ibrutinib</b>					
Ibrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer	Kontinuierlich 1x täglich 420 mg p.o.	365	1	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
	Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor				
<b>Zanubrutinib</b>					
Zanubrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Kontinuierlich 1x täglich 320 mg p.o.	365	1	365
		Kontinuierlich 2x täglich 160 mg p.o.	365	1	365
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>BCL: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Peroral; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Die Kombinationstherapie mit Rituximab beginnt in Woche 6 nach Abschluss des Aufdosierungsschemas von Venetoclax.</p> <p>b: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. In den Angaben zu den Behandlungen pro Patient pro Jahr sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab-Erhaltungstherapie enthalten.</p> <p>c: Best-Supportive-Care umfasst nach Auffassung von Lilly auch die allogene Stammzelltransplantation, sowie die Behandlung mit den kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib.</p> <p>d: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation erhoben.</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

## Angaben zum Behandlungsmodus

### *Zu bewertendes Arzneimittel*

#### *Pirtobrutinib*

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

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie Population A: Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor***

#### *Venetoclax in Kombination mit Rituximab*

Venetoclax wird in Kombination mit Rituximab kontinuierlich 1x täglich als Tabletten eingenommen, wobei Venetoclax zunächst über fünf Wochen schrittweise auf die Tagesdosis von 400 mg auftitriert wird. Die Kombinationstherapie mit Rituximab beginnt nach Abschluss des Aufdosierungsschemas von Venetoclax. Rituximab wird jeweils an Tag 1 für sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion verabreicht. Die Dosierung für Rituximab beträgt 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) in Zyklus 1 und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF in den Zyklen 2-6 (2, 3). Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen mit einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie Population B: Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor***

#### *Idelalisib in Kombination mit Rituximab*

Idelalisib wird laut Fachinformation kontinuierlich 2x täglich à 150-mg-Tablette, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt, oral eingenommen. Rituximab wird für acht Zyklen jeweils einmalig als intravenöse Infusion verabreicht. Zu Zyklus 1 beträgt die Dosierung 375 mg/m<sup>2</sup> KOF, für die folgenden Zyklen 2-8 beträgt die Dosierung 500 mg/m<sup>2</sup> KOF (3-5). Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen mit einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben.

#### *Bendamustin in Kombination mit Rituximab*

Die Kombinationstherapie umfasst sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus). Bendamustin wird jeweils an Tag 1 und 2 in einer Dosierung von 70 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion verabreicht. Die Rituximab-Gabe erfolgt jeweils vor der Bendamustin-Gabe als intravenöse Infusion an Tag 1 (3, 6-8). Die Dosierung beträgt 375 mg/m<sup>2</sup> KOF in Zyklus 1 und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF in den Zyklen 2-6. Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen mit einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben.

*Chlorambucil in Kombination mit Rituximab*

Die Kombinationstherapie umfasst sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus). Chlorambucil wird jeweils an Tag 1 und 15 als Tablette in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) eingenommen. Die Rituximab-Gabe erfolgt als intravenöse Infusion an Tag 1 für jeden Zyklus (3, 4, 9, 10). Die Dosierung beträgt 375 mg/m<sup>2</sup> KOF in Zyklus 1 und 500 mg/m<sup>2</sup> KOF in den Zyklen 2-6. Rituximab wird anschließend als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen mit einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben.

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

Die Chemotherapie R-CHOP/R-DHAP umfasst insgesamt sechs Zyklen, wobei ein R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)-Regime und ein R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)-Regime im Abstand von 21 Tagen alternierend verabreicht wird (11). Das R-CHOP-Regime wird in den Zyklen 1, 3 und 5 gegeben. Das Regime beginnt mit der Gabe von Rituximab als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 (3). Cyclophosphamid wird an Tag 1 in einer Dosierung von 750 mg/m<sup>2</sup> KOF intravenös gegeben (12). Doxorubicin wird ebenfalls an Tag 1 in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> intravenös verabreicht (13). Die Dosierung von Vincristin beträgt 1,4 mg/m<sup>2</sup>, wobei die maximale Gabe von 2 mg nicht überschritten werden darf (14). Von Prednison werden 1x täglich zwei 50 mg Tabletten an den Tagen 1 bis 5 oral eingenommen (15).

Das R-DHAP-Regime wird in den Zyklen 2, 4 und 6 gegeben. Das Regime beginnt mit der Gabe von Rituximab als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 (3). Dexamethason wird 1x täglich an den Tagen 1 bis 4 als 40 mg Tablette oral eingenommen (16). Die intravenöse Gabe über 24 Stunden von Cisplatin erfolgt in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 (17). Die Tagesdosis Cytarabin (4.000 mg/m<sup>2</sup> KOF) wird auf zwei Gaben von jeweils 2.000 mg/m<sup>2</sup> KOF aufgeteilt und als intravenöse Infusion an Tag 2 gegeben (18). Die Infusionen erfolgen nacheinander.

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

*Acalabrutinib*

Die empfohlene Dosis von Acalabrutinib beträgt laut Fachinformation 200 mg. Die Gesamtdosis setzt sich zusammen aus einer 2x täglichen Einnahme einer Filmtablette à 100 mg. Die orale Einnahme erfolgt kontinuierlich bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt (19).

*Ibrutinib*

Ibrutinib wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 1x täglich 420 mg empfohlen. Die orale Einnahme erfolgt kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit (20).

*Zanubrutinib*

Die gemäß Fachinformation empfohlene Tagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg. Die orale Einnahme erfolgt entweder als Einmaldosis (4x 80 mg Hartkapseln) oder aufgeteilt in zwei Dosen (2x täglich 160 mg, jeweils 2x 80 mg Hartkapseln) (21).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) <sup>a</sup>	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Pirtobrutinib</b>				
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	365	200 mg p.o (2 x 100 mg pro Gabe)	73.000 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
<b>Population A</b>				
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>				
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	365	Woche 1: 7 x 20 mg Woche 2: 7 x 50 mg Woche 3: 7 x 100 mg Woche 4: 7 x 200 mg ab Woche 5: 337 x 400 mg	137.390 mg <sup>b</sup> 14 Tabletten à 10 mg + 7 Tabletten à 50 mg + 1.369 Tabletten à 100 mg
Rituximab		10	<u>Zyklus 1</u> <sup>c</sup> Tag 1 800 mg (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.) <u>Zyklen 2-6</u> Tag 1 1.000 mg (500 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	9.000 mg <sup>d, e</sup> <u>Zyklus 1</u> 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg <u>Zyklen 2-6</u> 10 Durchstechflaschen à 500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) <sup>a</sup>	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>Zyklen 7-10</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	<u>Zyklen 7-10<sup>f</sup></u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
<b>Population B</b>				
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</b>				
Idelalisib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	365	150 mg p.o. 2x täglich	109.500 mg 730 Tabletten à 150 mg
Rituximab		12	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)  <u>Zyklen 2-8</u> Tag 1 1.000 mg (500 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)  <u>Zyklen 9-12</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	11.000 mg <sup>d, e</sup>  <u>Zyklus 1</u> 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg  <u>Zyklen 2-8</u> 14 Durchstechflaschen à 500 mg  <u>Zyklen 9-12<sup>f</sup></u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</b>				
Bendamustin	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und	12	<u>Zyklen 1-6</u> Tag 1, 2 150 mg (70 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	1.800 mg <sup>d</sup> <u>Zyklen 1-6</u> 24 Durchstechflaschen à 25 mg + 12 Durchstechflaschen à 100 mg
Rituximab		10	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 800 mg	9.000 mg <sup>d, e</sup>  <u>Zyklus 1</u> 3 Durchstechflaschen à 100 mg +

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) <sup>a</sup>	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	einem BCL-2-Inhibitor		(375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)  <u>Zyklen 2-6</u> Tag 1 1.000 mg (500 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	1 Durchstechflasche à 500 mg  <u>Zyklen 2-6</u> 10 Durchstechflaschen à 500 mg
			<u>Zyklen 7-10</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	<u>Zyklen 7-10<sup>f</sup></u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg
<b>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</b>				
Chlorambucil	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	12	<u>Zyklen 1-6</u> Tag 1, 15 40 mg p.o. (0,5 mg/kg KG)	480 mg <sup>d</sup> 240 Tabletten à 2 mg
Rituximab		10	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)  <u>Zyklen 2-6</u> Tag 1 1.000 mg (500 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)  <u>Zyklen 7-10</u> Tag 1 800 mg (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	9.000 mg <sup>d, e</sup>  <u>Zyklus 1</u> 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg  <u>Zyklen 2-6</u> 10 Durchstechflaschen à 500 mg  <u>Zyklen 7-10<sup>f</sup></u> 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) <sup>a</sup>	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Best-Supportive-Care<sup>g</sup></b>				
<b>Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)<sup>h</sup></b>				
Rituximab (R-CHOP)	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	3	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> <u>Tag 1</u> <u>800 mg</u> (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	2.400 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 9 Durchstechflaschen à 100 mg + 3 Durchstechflaschen à 500 mg
Cyclophosphamid (R-CHOP)		3	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> <u>Tag 1</u> <u>1.500 mg</u> (750 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	4.500 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 3 Durchstechflaschen à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 1.000 mg
Doxorubicin (R-CHOP)		3	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> <u>Tag 1</u> <u>100 mg</u> (50 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	300 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 3 Durchstechflaschen à 100 mg
Vincristin (R-CHOP)		3	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> <u>Tag 1</u> <u>2 mg max.</u> <u>absolut</u> (1,4 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	6 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 3 Durchstechflaschen à 2 mg
Prednison (R-CHOP)		15	<u>Zyklen 1, 3, 5</u> <u>Tag 1-5</u> <u>100 mg täglich</u>	1.500 mg <u>Zyklen 1, 3, 5</u> 30 Tabletten à 50 mg
Rituximab (R-DHAP)		3	<u>Zyklen 2, 4, 6</u> <u>Tag 1</u> <u>800 mg</u> (375 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	2.400 mg <u>Zyklen 2, 4, 6</u> 9 Durchstechflaschen à 100 mg + 3 Durchstechflaschen à 500 mg
Dexamethason (R-DHAP)		12	<u>Zyklen 2, 4, 6</u> <u>Tag 1-4</u> <u>40 mg täglich</u>	480 mg <u>Zyklen 2, 4, 6</u> 12 Tabletten à 40 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) <sup>a</sup>	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cytarabin (R-DHAP)		3	<u>Zyklen 2, 4, 6</u> <u>Tag 2</u> <u>2x 2.000 mg</u> (2x 2.000 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	24.000 mg <u>Zyklen 2, 4, 6</u> 12 Durchstechflaschen à 2.000 mg
Cisplatin (R-DHAP)		3	<u>Zyklen 2, 4, 6</u> <u>Tag 1</u> <u>200 mg</u> (100 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v.)	600 mg <u>Zyklen 2, 4, 6</u> 6 Durchstechflaschen à 100 mg
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	1	n. z	n. z
<b>Acalabrutinib</b>				
Acalabrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	365	100 mg p.o. 2x täglich	73.000 mg 730 Tabletten à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) <sup>a</sup>	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Ibrutinib</b>				
Ibrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	365	420 mg p.o. 1x täglich	153.300 mg 365 Tabletten à 420 mg
<b>Zanubrutinib</b>				
Zanubrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	365	320 mg p.o. 1x täglich oder 160 mg p.o. 2x täglich	116.800 mg 1.460 Hartkapseln à 80 mg
<p>BCL: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; cm: Zentimeter; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m: Meter; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; n. z: nicht zutreffend; p.o.: Peroral; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Für die Berechnung des Verbrauchs pro Gabe wird ggf. anfallender Verwurf berücksichtigt.</p> <p>b: Venetoclax wird als Kombinationsbehandlung mit Rituximab für 24 Monate eingenommen. Daraus ergibt sich im zweiten Behandlungsjahr ein Verbrauch für Venetoclax von 146.000 mg und im dritten Behandlungsjahr von 14.000 mg.</p> <p>c: Die Kombinationstherapie mit Rituximab beginnt in Woche 6 nach Abschluss des Aufdosierungsschemas von Venetoclax.</p> <p>d: Für die Berechnung der patientenindividuellen Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche werden die statistischen Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße (172,5 cm) und -gewicht (77,7 kg) dem Mikrozensus 2021 entnommen (22). Die Du Bois-Formel wird für die Berechnung der Körperoberfläche herangezogen.</p> <p>e: Es sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab Erhaltungstherapie enthalten.</p> <p>f: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. In den Angaben zu den Jahresverbrauch pro Patient pro Jahr sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab Erhaltungstherapie enthalten.</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) <sup>a</sup>	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>g: Best-Supportive-Care umfasst nach Auffassung von Lilly auch die allogene Stammzelltransplantation sowie die Behandlung mit den kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib.</p> <p>h: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation erhoben.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit von der KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße einer erwachsenen Person gemäß dem Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes (Körpergröße 172,5 cm; Körpergewicht 77,7 kg) herangezogen (22). Unter Anwendung der DuBois-Formel ( $KOF [m^2] = 0,007184 \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425}$ ) ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup>.

### ***Zu bewertendes Arzneimittel***

#### *Pirtobrutinib*

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

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie Population A: Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor***

#### *Venetoclax in Kombination mit Rituximab*

Die Fachinformation empfiehlt für Venetoclax in Kombination mit Rituximab einmal täglich 400 mg. Dafür wird zunächst über fünf Wochen die Tagesdosis alle sieben Tage gesteigert. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg und wird jeweils wöchentlich auf 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg erhöht. Venetoclax wird ab Tag 1 Zyklus 1 der Kombination mit Rituximab für maximal 24 Monate kontinuierlich verabreicht (2). Die Dosierung wird ab der 3. Woche mit der 100-mg-Tablette fortgesetzt. Daraus ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 14 Tabletten à 10 mg + 7 Tabletten à 50 mg + 1.369 Tabletten à 100 mg pro Patient im ersten Jahr (137.390 mg pro Patient im ersten Jahr).

Die Kombinationstherapie mit Rituximab beginnt in Woche 6 nach Abschluss des Aufdosierungsschemas von Venetoclax (2). Rituximab wird jeweils an Tag 1 für sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus) gegeben. Die Rituximab-Gabe erfolgt für den ersten Zyklus in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF und für die verbliebenen fünf Zyklen in der Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF (2, 3). Daraus ergibt sich für den ersten Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg und für die verbliebenen fünf Zyklen ein Verbrauch von jeweils 2 Durchstechflaschen (insg. 10 Durchstechflaschen) à 500 mg. Der Verbrauch für das Rituximab-Regime beläuft sich auf 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 11 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (5.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab für weitere 4 Zyklen in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Daraus ergibt sich für jeden weiteren Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

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

***Zweckmäßige Vergleichstherapie Population B: Erwachsene mit CLL mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor***

*Idelalisib in Kombination mit Rituximab*

Die empfohlene Dosis von Idelalisib beträgt 150 mg zweimal täglich, eingenommen als Tablette in einem zeitlichen Abstand von ca. zwölf Stunden. Die Therapie erfolgt kontinuierlich, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (5). Daraus ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 730 Tabletten à 150 mg pro Patient pro Jahr (109.500 mg pro Patient pro Jahr).

Rituximab wird in Kombination mit Idelalisib für insgesamt acht Zyklen gegeben. Zu Zyklus 1 wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht, gefolgt von einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF ab Zyklus 2 (4, 5). Daraus ergibt sich für den ersten Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg und für die verbliebenen sieben Zyklen ein Verbrauch von jeweils 2 Durchstechflaschen à 500 mg. Der Verbrauch für das Rituximab-Regime beläuft sich auf 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 15 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (7.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab für weitere 4 Zyklen in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Daraus ergibt sich für jeden weiteren Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

Der Gesamtverbrauch für Rituximab beträgt 11.000 mg pro Jahr, der sich aus 15 Durchstechflaschen à 100 mg und 19 Durchstechflaschen à 500 mg zusammensetzt.

#### *Bendamustin in Kombination mit Rituximab*

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

Bendamustin wird zu jedem Zyklus jeweils an Tag 1 und 2 in einer Dosierung von 70 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (6-8). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 12 x 2 Durchstechflaschen à 25 mg + 12 x 1 Durchstechflasche à 100 mg; insgesamt 24 Durchstechflaschen à 25 mg + 12 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (1.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die Rituximab-Gabe erfolgt für den ersten Zyklus an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF und für die verbliebenen fünf Zyklen an Tag 1 in der Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF (3, 6). Daraus ergibt sich für den ersten Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg und für die verbliebenen fünf Zyklen ein Verbrauch von jeweils 2 Durchstechflaschen à 500 mg. Der Verbrauch für das Rituximab-Regime beläuft sich auf 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 11 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (5.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab für weitere 4 Zyklen in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Daraus ergibt sich für jeden weiteren Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

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

#### *Chlorambucil in Kombination mit Rituximab*

Die Kombinationstherapie umfasst sechs Zyklen (28-Tage-Zyklus).

Chlorambucil wird zu jedem Zyklus jeweils an Tag 1 und 15 in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht als Tablette eingenommen (9). Daraus ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 240 Tabletten à 2 mg pro Patient pro Jahr (480 mg pro Patient pro Jahr).

Die Rituximab-Gabe erfolgt für den ersten Zyklus an Tag 1 in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF und für die verbliebenen fünf Zyklen an Tag 1 in der Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF (3, 4, 10). Daraus ergibt sich für den ersten Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg und für die verbliebenen fünf Zyklen ein Verbrauch von jeweils 2 Durchstechflaschen à 500 mg. Der Verbrauch für das Rituximab-Regime beläuft sich auf 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 11 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr (5.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. Insgesamt wird Rituximab für weitere 4 Zyklen in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Daraus ergibt sich für jeden weiteren Zyklus ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg. Für die Erhaltungstherapie mit Rituximab werden insgesamt 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 4 Durchstechflaschen à 500 mg pro Patient pro Jahr benötigt (3.200 mg pro Patient pro Jahr).

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

### *Best-Supportive-Care*

#### *Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)*

Die Chemotherapie besteht aus jeweils drei Zyklen eines R-CHOP-Regimes, welches im 1., 3. und 5. Zyklus gegeben wird. Alternierend dazu erhält der Patient im 2., 4. und 6. Zyklus das R-DHAP-Regime (11).

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

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

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

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

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

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

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

Dexamethason wird jeweils an den Tagen 1 bis 4 in einer Dosierung von 40 mg als Tablette eingenommen (16). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 12 Tabletten à 40 mg pro Patient pro Jahr (480 mg pro Patient pro Jahr).

Die Tagesdosis Cytarabin ( $4.000 \text{ mg/m}^2$ ) wird auf zwei Gaben von jeweils  $2.000 \text{ mg/m}^2$  aufgeteilt und an Tag 2 gegeben (18). Daraus ergibt sich für 3 Zyklen ein Verbrauch von 12 Durchstechflaschen à 2.000 mg pro Patient pro Jahr (24.000 mg pro Patient pro Jahr).

Cisplatin wird an Tag 1 in einer Dosierung von  $100 \text{ mg/m}^2$  KOF verabreicht (17). Daraus ergibt sich für 3 Zyklen ein Verbrauch von 6 Durchstechflaschen à 100 mg pro Patient pro Jahr (600 mg pro Patient pro Jahr).

#### *Allogene Stammzelltransplantation*

Für die allogene Stammzelltransplantation werden hämatopoetische Stammzellen einem gesunden, fremden Spender entnommen und an den Patienten übertragen. Die Behandlung stellt somit eine patientenindividuelle Therapie dar. Hierbei ist von einer einmaligen Behandlung auszugehen (23), bei der die Menge der für die Transplantation benötigten Stammzellen patientenindividuell unterschiedlich ist. Eine Dosierung von mindestens  $4 \times 10^6$  CD34-positiven Zellen/kg Körpergewicht wird als geeignet angesehen (24).

#### *Acalabrutinib*

Acalabrutinib wird in einem Dosierungsintervall von zwölf Stunden 2x täglich 100 mg p.o. eingenommen. Die Therapie erfolgt kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität (19). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 730 Tabletten à 100 mg pro Patient pro Jahr (73.000 mg pro Patient pro Jahr).

#### *Ibrutinib*

Ibrutinib 420 mg wird 1x täglich p.o. eingenommen. Die Einnahme erfolgt kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder bis eine Unverträglichkeit einsetzt (20). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 365 Tabletten à 420 mg pro Patient pro Jahr (153.300 mg pro Patient pro Jahr).

#### *Zanubrutinib*

Die empfohlene Tagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg. Die Gesamtdosis kann als Einmaldosis (4x 80 mg Hartkapseln) oder 2x täglich (2x2 80 mg Hartkapseln) eingenommen werden. Die Therapie erfolgt kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität (21). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.460 Hartkapseln à 80 mg pro Patient pro Jahr (116.800 mg pro Patient pro Jahr).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<b>Pirtobrutinib</b>		
Pirtobrutinib	Jaypirca® (PZN 18468577) 56 Filmtabletten à 100 mg 11.701,81 €	11.035,04 € (665,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>		
<b>Population A</b>		
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>		
Venetoclax	VENCLYXTO (PZN 12448757) 14 Filmtabletten à 10 mg 86,99 €	85,22 € (0,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
	VENCLYXTO (PZN 12448786) 7 Filmtabletten à 50 mg 200,49 €	198,72 € (0,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
	VENCLYXTO (PZN 18320202) 360 Filmtabletten à 100 mg 18.921,18 €	18.919,41 € (0,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Rituximab	ITUXREDI (PZN 19074509) 2 Stück à 100 mg 717,21 €	676,36 € (39,08 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
	ITUXREDI (PZN 19074515) 1 Stück à 500 mg 1.777,34 €	1.677,36 € (98,21 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<b>Population B</b>		
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</b>		
Idelalisib	ZYDELIG (PZN 10793384) 60 Filmtabletten à 150 mg 4.535,08 €	4.277,60 € (255,71 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Rituximab	ITUXREDI (PZN 19074509) 2 Stück à 100 mg 717,21 €	676,36 € (39,08 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
	ITUXREDI (PZN 19074515) 1 Stück à 500 mg 1.777,34 €	1.677,36 € (98,21 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</b>		
Bendamustin	BENDAMUSTIN Accord (PZN 11564846) 5 Stück à 25mg 374,81 €	355,79 € (17,25 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
	BENDAMUSTIN Accord (PZN 11564869) 5 Stück à 100mg 1.465,28 €	1.394,51 € (69,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
	BENDAMUSTIN medac (PZN 11314144) 1 Stück à 25mg 88,20 €	80,73 € (5,70 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
	BENDAMUSTIN medac (PZN 11314204) 1 Stück à 100mg 321,42 €	294,70 € (24,95 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Rituximab	ITUXREDI (PZN 19074509) 2 Stück à 100 mg 717,21 €	676,36 € (39,08 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
	ITUXREDI (PZN 19074515) 1 Stück à 500 mg 1.777,34 €	1.677,36 € (98,21 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<b>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</b>		
Chlorambucil	LEUKERAN (PZN 00461126) 50 Filmtabletten à 2 mg 36,58 €	33,41 € (1,40 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Rituximab	ITUXREDI (PZN 19074509) 2 Stück à 100 mg 717,21 €  ITUXREDI (PZN 19074515) 1 Stück à 500 mg 1.777,34 €	676,36 € (39,08 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )  1.677,36 € (98,21 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<b>Best-Supportive-Care</b>		
<b>Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)<sup>c</sup></b>		
Rituximab (R-CHOP und R-DHAP)	ITUXREDI (PZN 19074509) 2 Stück à 100 mg 717,21 €  ITUXREDI (PZN 19074515) 1 Stück à 500 mg 1.777,34 €	676,36 € (39,08 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )  1.677,36 € (98,21 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Cyclophosphamid (R-CHOP)	ENDOXAN (PZN 06317560) 6 Stück à 500 mg 84,44 €  ENDOXAN (PZN 06317577) 6 Stück à 1 g 142,80 €	73,42 € (9,25 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )  133,75 € (7,28 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Doxorubicin (R-CHOP)	DOXORUBICIN HEXAL (PZN 10267454) 1 Stück à 100 mg FB: 285,79 €	262,31 € (21,71 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Vincristin (R-CHOP)	CELLCRISTIN (PZN 07289699) 1 Stück à 2 mg 37,66 €	34,64 € (1,25 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Prednison (R-CHOP)	PREDNISON (PZN 00745869) 50 Stück à 50 mg Tabletten FB: 68,06 €	61,80 € (4,49 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Dexamethason (R-DHAP)	DEXAMETHASON TAD (PZN 13721965) 50 Stück à 40 mg Tabletten FB: 188,03 €	172,28 € (13,98 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Cytarabin (R-DHAP)	CYTARABIN Accord (PZN 10014084) 1 Stück à 2.000 mg 77,06 €	72,17 € (3,12 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Cisplatin (R-DHAP)	CISPLATIN Accord (PZN 00370955) 1 Stück à 100 mg 76,59 €	71,72 € (3,10 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Allogene Stammzelltransplantation	64.101,53 €- 98.105,84 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>d</sup>	64.101,53 €-98.105,84 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>d</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Acalabrutinib</b>		
Acalabrutinib	CALQUENCE (PZN 18063573) 60 Filmtabletten à 100 mg 6.181,12 €	6.179,35 € (0,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<b>Ibrutinib</b>		
Ibrutinib	IMBRUVICA (PZN 14332898) 28 Filmtabletten à 420 mg 5.772,89 €	5.771,12 € (0,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<b>Zanubrutinib</b>		
Zanubrutinib	BRUKINSA (PZN 17507588) 120 Hartkapseln à 80 mg 5.534,08 €	5.532,31 € (0,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<p>DRG: Diagnosis Related Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; SGB: Sozialgesetzbuch; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Absatz 1, Absatz 1a und Absatz 3b. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb wird der Rabatt nach § 130a Absatz 3b abgezogen. Dabei ist der Rabatt gemäß § 130a Absatz 3b SGB V ein rein kalkulatorischer Rabatt, welcher zu einer Unterschätzung der Kosten zu Lasten der GKV führt.</p> <p>b: Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V</p> <p>c: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation erhoben.</p> <p>d: Die Kosten für die Krankenhausleistungen werden entsprechend dem aG-DRG-Fallpauschalenkatalog (25) und weiteren spezifisch anfallenden Zusatzentgelten und Pauschalen berechnet (siehe Tabelle 3-16). Neben den hier angegebenen Kosten der allogenen Stammzelltransplantation sind zusätzlich die Kosten für die erforderliche Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation zu berücksichtigen. Die Gesamtkosten werden in Tabelle 3-20 dargestellt.</p> <p>Lauer-Taxe-Stand: 01.02.2025</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die angenommene Behandlungsdauer wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Für alle nicht oral eingenommenen Arzneimittel wird pro Gabe ein Verwurf berücksichtigt. Für die oral verabreichten Arzneimittel, für die sowohl eine begrenzte Zyklenzahl als auch keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer vorliegt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau, und es wird kein Verwurf berücksichtigt. Bei der Auswahl der wirtschaftlichsten Packungsgröße wird zudem die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (26).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a Sozialgesetzbuch [SGB] V), wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Februar 2025) entnommen. Vom AVP wurden anschließend die vom Hersteller zu

gewährenden Rabatte (§ 130a SGB V, Absatz 1, Absatz 1a und Absatz 3b) sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von 1,77 € (§ 130 Absatz 1 SGB V) abgezogen (26).

Bei einer Stammzelltransplantation handelt es sich um eine Krankenhausleistung, deren Kosten über das Diagnosis Related Group (DRG)-Fallpauschalensystem vergütet werden (25). Die Höhe der DRG-Fallpauschalen hängt hauptsächlich von der Diagnose, dem Eingriff und dem Schweregrad der Erkrankung ab. Der Fallpauschalenkatalog 2025 dient als Grundlage für die Kostenberechnung der allogenen Stammzelltransplantation. Bei der Ermittlung des DRG-Gesamterlöses, bestehend aus Pflegeerlös, den Fallpauschalen und der Zusatzentgelte (ZE), welche der Anlage 2 und Anlage 8 entnommen wurden, wird von einer mittleren Verweildauer ausgegangen.

### ***Allogene Stammzelltransplantation***

Für die einmalige allogene Stammzelltransplantation werden folgende diagnoseorientierte Fallpauschalen herangezogen:

- Spendersuche: Ein Pauschalbetrag von 6.600,00 € kann für die Suche nach einem passenden Spender veranschlagt werden (27).
- Stammzellentnahme: Für die DRG Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ sind krankenhausesindividuelle Entgelte nach § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz zu vereinbaren. Am Universitätsklinikum Bonn wurde im Februar 2025 ein fallbezogenes Entgelt in Höhe von 4.716,34 € festgelegt (25, 28). Dieser Betrag wird als repräsentativer Wert herangezogen.
- Fremdbezug von Stammzellen: Es können folgende krankenhausesindividuelle Zusatzentgelte für den Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen anfallen: ZE25-035A (Deutschland), ZE25-035B (Europa, ohne Deutschland) und ZE25-035C (außerhalb Europa). Am Universitätsklinikum Bonn werden für diese Zusatzentgelte ab Februar 2025 13.600,00 € für ZE25-035A, 21.284,42 € für ZE25-035B und 31.304,50 € für ZE25-035C berechnet (25, 28).
- Stammzelltransplantation: Die Kosten für die Transplantation oder Transfusion von hämatopoetischen Stammzellen hängen von der heranzuziehenden DRG-Fallpauschale ab:
  - Der Bundesbasisfallwert beträgt im Jahr 2024 4.210,59 € und der Pflegeerlös liegt bei 250,00 € (29, 30).
  - 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 (25)

- DRG A04E: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom
- Berücksichtigte Zusatzentgelte:
  - ZE163: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (mit 48,95 € veranschlagt für DRG A04D)

Tabelle 3-15: DRG-Gesamterlös der Fallpauschalen A04D und A04E

DRG	Kosten pro Fallpauschale	MVD	Pflegeerlös	Zuschlag gemäß Anlage 2 und 8 FPK <sup>c</sup>	Kosten Fallpauschale gesamt MVD + ZE
A04D	42.783,80 € <sup>a</sup>	38,2	17.368,59 € <sup>b</sup>	48,95 € <sup>c</sup>	60.201,34 €
A04E	37.912,15 € <sup>d</sup>	33,6	14.873,04 € <sup>e</sup>	- € <sup>c</sup>	52.785,19 €

DRG: Diagnosis Related Group; FPK: Fallpauschalenkatalog; MVD: Mittlere Verweildauer; ZE: Zusatzentgelt  
 a: Multiplikation der Bewertungsrelation (10,161) mit dem Bundesbasisfallwert 2024 in Höhe von 4.210,59 €  
 b: Berechnung des Pflegeerlöses für DRG A04D: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,8187) und der MVD  
 c: Zusatzentgelt ZE163 (48,95 €)  
 d: Multiplikation der Bewertungsrelation (9,004) mit dem Bundesbasisfallwert 2024 in Höhe von 4.210,59 €  
 e: Berechnung des Pflegeerlöses für DRG A04E: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,7706) und der MVD

Der DRG-Gesamterlös für die Fallpauschale A04D beträgt 60.201,34 € bzw. für die Fallpauschale A04E 52.785,19 € (25).

Tabelle 3-16: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation

Kosten Fall-pauschale gesamt MVD + ZE	Kosten Stammzellentnahme gemäß Entgelttarif 2025 Uni Bonn (Spanne)		Gesamtkosten DRG (Spanne)	Spender-suche (Pauschale)	Gesamtkosten allogene Stammzell-transplantation <sup>e, f</sup>
DRG A04D 60.201,34 €	Z42Z <sup>a</sup>	4.716,34 €	64.917,68 €	6.600 €	71.517,68 €
	ZE25-035A <sup>b</sup>	13.600,00 €	73.801,34 €	6.600 €	80.401,34 €
	ZE25-035B <sup>c</sup>	21.284,42 €	81.485,76 €	6.600 €	88.085,76 €
	ZE25-035C <sup>d</sup>	31.304,50 €	91.505,84 €	6.600 €	98.105,84 €
DRG A04E 52.785,19 €	Z42Z <sup>a</sup>	4.716,34 €	57.501,53 €	6.600 €	64.101,53 €
	ZE25-035A <sup>b</sup>	13.600,00 €	66.385,19 €	6.600 €	72.985,19 €
	ZE25-035B <sup>c</sup>	21.284,42 €	74.069,61 €	6.600 €	80.669,61 €
	ZE25-035C <sup>d</sup>	31.304,50 €	84.089,69 €	6.600 €	90.689,69 €

DRG: Diagnosis Related Group; MVD: Mittlere Verweildauer; ZE: Zusatzentgelt; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin

a: Für die DRG Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ sind krankenhaushausindividuelle Entgelte nach § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz zu vereinbaren. Am Universitätsklinikum Bonn wurde im Februar 2025 ein fallbezogenes Entgelt in Höhe von 4.716,34 € festgelegt und dieser Betrag wird als repräsentativer Wert herangezogen.

b: ZE25-035A: Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (Deutschland) 13.600 €

c: ZE25-035B: Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (Europa, ohne Deutschland) 21.284,42 €

d: ZE25-035C: Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (außerhalb Europa) 31.304,50 €

e: Die ZE25-035A, ZE25-035B und ZE25-035C stellen Alternativen dar, je nachdem woher die hämatopoetischen Stammzellen bezogen werden. Die Gesamtkosten allogene Stammzelltransplantation stellen demnach die Variation der Gesamtkosten dar.

f: Neben den hier angegebenen Kosten der allogenen Stammzelltransplantation sind zusätzlich die Kosten für die erforderliche Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation zu berücksichtigen. Die Gesamtkosten werden in Tabelle 3-20 dargestellt.

Quellen: (25-28)

Für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder die Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen ergibt sich pro Patient und einmaliger Behandlung bzw. pro Jahr eine Kostenspanne von 64.101,53 € bis 98.105,84 € (26).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Pirtobrutinib</b>				
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
<b>Population A</b>				
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>				
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Rituximab		HBV-Status: HBsAg	1x vor Beginn der Therapie	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	HBV-Status: HBcAk	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
<b>Population B</b>				
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</b>				
Idelalisib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Rituximab		HBV-Status: HBsAg	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	12 <sup>b</sup>
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	12 <sup>b</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen	1x pro Gabe	12 <sup>b</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Lösung mit monoklonalen Antikörpern		
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1x pro Gabe	12 <sup>b</sup>
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</b>				
Bendamustin	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1x pro Gabe	12
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) <sup>a</sup>	1x pro Gabe	6
Rituximab		HBV-Status: HBsAg	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>a</sup>	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</b>				
Chlorambucil	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
Rituximab		HBV-Status: HBsAg	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1x pro Gabe	10 <sup>b</sup>
<b>Best-Supportive-Care<sup>c</sup></b>				
<b>Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)<sup>d</sup></b>				
Rituximab (R-CHOP)	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und	HBV-Status: HBsAg	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk	1x vor Beginn der Therapie	1
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	3
		Prämedikation mit Antipyretika	1x pro Gabe	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	einem BCL-2-Inhibitor	(Paracetamol 2x 500 mg)		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	3
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>a</sup>	1x pro Gabe	3
Cyclophosphamid (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1x pro Gabe	3
Doxorubicin (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1x pro Gabe	3
Vincristin (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1x pro Gabe	3
Rituximab (R-DHAP)		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	1x pro Gabe	3
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	1x pro Gabe	3
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1x pro Gabe	3
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2	1x pro Gabe	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>a</sup>		
Cytarabin (R-DHAP)		Infusion Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1x für beide Gaben zusammen	3
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1x pro Gabe, 2 Gaben pro Zyklus	6
Cisplatin (R-DHAP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1x pro Gabe	3
		Prä- und Posthydratation mit 0,9%-iger NaCl-Lösung	1x pro Gabe	3
		Diurese mit 10%-iger Mannitollösung	1x pro Gabe	3
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.
<b>Acalabrutinib</b>				
Acalabrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und	HBV-Status: HBsAg	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk	1x vor Beginn der Therapie	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	einem BCL-2-Inhibitor			
<b>Ibrutinib</b>				
Ibrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	HBV-Status: HBsAg	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk	1x vor Beginn der Therapie	1
<b>Zanubrutinib</b>				
Zanubrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	HBV-Status: HBsAg	1x vor Beginn der Therapie	1
		HBV-Status: HBcAk	1x vor Beginn der Therapie	1
<p>BCL: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBcAk: Hepatitis-B-Core Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Die in dieser Tabelle angegebenen Infusionszeiten wurden anhand der Fachinformation der jeweiligen Therapie ermittelt. Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten sowie der Jahrestherapiekosten des jeweiligen Therapieregimes werden die Infusionszeiten der einzelnen Wirkstoffe, die am gleichen Behandlungstag und über denselben Zugang erfolgen, aufaddiert. Für die Summe der Infusionsdauer des Therapieregimes wird die EBM-Ziffer herangezogen, welche die gesamte Infusionsdauer abdeckt und zur Berechnung der Infusionskosten herangezogen.</p> <p>b: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. In den Angaben zu den Zusatzkosten pro Patient pro Jahr sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab Erhaltungstherapie enthalten.</p> <p>c: Best-Supportive-Care umfasst nach Auffassung von Lilly auch die allogene Stammzelltransplantation, sowie die Behandlung mit den kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib.</p> <p>d: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation erhoben.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

In Tabelle 3-17 werden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Wirkstoff gemäß den gültigen Fachinformationen und entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss eines vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens aufgeführt (2-5, 7-9).

### ***Zu bewertendes Arzneimittel***

#### *Pirtobrutinib*

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

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapien***

#### *Rituximab*

Zu Beginn der Behandlung mit Rituximab ist eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus notwendig und es werden hierfür der Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg)-Status und der Hepatitis-B-Core Antikörper (HBcAk)-Status bestimmt. Die zusätzlichen GKV-Kosten werden im Dossier dargestellt, entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss eines vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens (3, 4).

Jede Behandlung mit Rituximab erfordert eine zusätzliche Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) (3). Entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss eines vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens werden im Dossier die zusätzlichen GKV-Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden berücksichtigt (4).

Für Rituximab fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (31). Für die Verabreichung von Rituximab wird eine ambulante Betreuung von zwei Stunden gemäß der Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer 01510 veranschlagt (32).

#### *Bendamustin*

Für Bendamustin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (31), die als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten verabreicht wird. Hierfür kann die EBM-Ziffer 02100, Infusion Dauer mind. 10 Minuten abgerechnet werden (32).

### ***Best-Supportive-Care***

#### *Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)*

##### *Rituximab*

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

Jede Behandlung mit Rituximab erfordert eine zusätzliche Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) (3). Entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss eines vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens werden im Dossier die zusätzlichen GKV-Kosten für das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden berücksichtigt (4).

Für Rituximab fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (31). Für die Verabreichung von Rituximab wird eine ambulante Betreuung von zwei Stunden gemäß der EBM-Ziffer 01510 veranschlagt (32).

##### *Cyclophosphamid*

Für Cyclophosphamid fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (12, 31).

##### *Doxorubicin*

Für Doxorubicin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (13, 31).

##### *Vincristin*

Für Vincristin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (14, 31).

##### *Cytarabin*

Die Cytarabin-Tagesdosis wird pro Zyklus aufgesplittet in zwei Gaben und als intravenöse Infusion über je 30 Minuten verabreicht. Daher wird für die Kosten der Infusion die EBM-Ziffer 02101 über mindestens 60 Minuten veranschlagt (32).

Für Cytarabin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (18, 31). Dabei wird die Hilfstaxe für jede der beiden Gaben der Tagesdosis berechnet.

##### *Cisplatin*

Für Cisplatin fallen zusätzliche GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (31).

Vor einer Infusion mit Cisplatin soll eine Prähydratation 2 bis 12 Stunden (100 bis 200 ml/Stunde) mit mindestens 1.000 ml 0,9%-iger Natriumchloridlösung oder einer Mischung aus Natriumchloridlösung 0,9% und Glucoselösung 5% (1:1) erfolgen. Nach der Gabe von Cisplatin ist eine Posthydratation mit weiteren 2.000 ml 0,9%-iger Natriumchloridlösung über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden (100 bis 200 ml/Stunde) angebracht. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3 Litern bis maximal 4,4 Litern isotonischer Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation aufgebracht werden muss. Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese einzuleiten, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF liegen, oder wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegt. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10%ige-Lösung (375 ml einer 10%-igen Mannitollösung) oder bei normaler Nierenfunktion durch die Verabreichung eines Diuretikums ausgelöst (17).

#### *Allogene Stammzelltransplantation*

Bei der allogenen Stammzelltransplantation handelt es sich um eine Krankenhausleistung, deren Kosten durch die DRG-Fallpauschalen abgedeckt werden. Die anfallenden Kosten werden in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 dargelegt.

#### *Acalabrutinib*

Zu Beginn der Behandlung mit Acalabrutinib ist eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus notwendig und es werden hierfür der HBsAg-Status und der HBcAk-Status bestimmt (4, 19).

#### *Ibrutinib*

Zu Beginn der Behandlung mit Ibrutinib ist eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus notwendig und es werden hierfür der HBsAg-Status und der HBcAk-Status bestimmt (4, 20).

#### *Zanubrutinib*

Zu Beginn der Behandlung mit Zanubrutinib ist eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus notwendig und es werden hierfür der HBsAg-Status und der HBcAk-Status bestimmt (4, 21).

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten für die Wirkstoffe Venetoclax, Chlorambucil, Idelalisib, Prednison und Dexamethason an (2, 5, 9, 15, 16).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
<b>Pirtobrutinib</b>	
-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>	
<b>Rituximab</b>	
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBsAg	5,06 € (EBM-Ziffer 32781)
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBcAk	5,43 € (EBM-Ziffer 32614)
Prämedikation mit Antihistaminikum (Dimetinden i.v. 4 mg) HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml 5 Stück, PZN 14039916	3,49 €
Prämedikation mit Antipyretikum (Paracetamol 2x 500 mg) PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten, 20 Stück, PZN 00423568	0,31 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	54,90 € (EBM-Ziffer 01510)
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
<b>Bendamustin</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	8,30 € (EBM-Ziffer 02100)
<b>Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)<sup>a</sup></b>	
<b>Rituximab (R-CHOP)</b>	
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBsAg	5,06 € (EBM-Ziffer 32781)
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBcAk	5,43 € (EBM-Ziffer 32614)
Prämedikation mit Antihistaminikum (Dimetinden i.v. 4 mg) HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml 5 Stück, PZN 14039916	3,49 €
Prämedikation mit Antipyretikum (Paracetamol 2x 500 mg) PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten, 20 Stück, PZN 00423568	0,31 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	54,90 € (EBM-Ziffer 01510)
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
<b>Cyclophosphamid (R-CHOP)</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Doxorubicin (R-CHOP)</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
<b>Vincristin (R-CHOP)</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
<b>Rituximab (R-DHAP)</b>	
Prämedikation mit Antihistaminikum (Dimetinden i.v. 4 mg) HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml 5 Stück, PZN 14039916	3,49 €
Prämedikation mit Antipyretikum (Paracetamol 2x 500 mg) PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten, 20 Stück, PZN 00423568	0,31 €
Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	54,90 € (EBM-Ziffer 01510)
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
<b>Cytarabin (R-DHAP)</b>	
Infusion Dauer mindestens 60 Minuten	20,45 € (EBM-Ziffer 02101)
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
<b>Cisplatin (R-DHAP)</b>	
Prä- und Posthydratation mit Natriumchlorid 0,9% (Natriumchlorid 0,9% 3.000 ml [Min] bis 4.4000 ml [Max]) ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg. 0,9% 500 ml, 10 Stück, PZN 19392273	1,17 €
ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg. 0,9% 1.000 ml, 10 Stück, PZN 19392244	2,01 €
Diurese MANNIT 10% 500 ml, 10 Stück, PZN 04585351	9,60 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
<b>Acalabrutinib</b>	
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBsAg	5,06 € (EBM-Ziffer 32781)
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBcAk	5,43 € (EBM-Ziffer 32614)
<b>Ibrutinib</b>	
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBsAg	5,06 € (EBM-Ziffer 32781)
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBcAk	5,43 € (EBM-Ziffer 32614)
<b>Zanubrutinib</b>	
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBsAg	5,06 € (EBM-Ziffer 32781)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Hepatitis-B-Virus-Bestimmung: HBcAk	5,43 € (EBM-Ziffer 32614)
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBcAk: Hepatitis-B-Core Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation erhoben.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die in Tabelle 3-18 dargestellten Kosten pro zusätzlich notwendige GKV-Leistung wurden die entsprechenden Ziffern aus dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das 4. Quartal 2025 herangezogen (32). Gemäß der Hilfstaxe sind Zuschläge von 100 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechnungsfähig (33). Die Angaben der Lauer-Taxe haben den Stand vom 01. Februar 2025.

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Pirtobrutinib</b>			
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
<b>Population A</b>			
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab</b>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Venetoclax	Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	-
Rituximab		HBV-Status: HBsAg	5,06 €
		HBV-Status: HBcAk	5,43 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	34,90 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	3,14 € <sup>a</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000 € <sup>a</sup>
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	549,00 € <sup>a</sup>
<b>Population B</b>			
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab</b>			
Idelalisib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	-
Rituximab		HBV-Status: HBsAg	5,06 €
		HBV-Status: HBcAk	5,43 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	41,88 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	3,77 € <sup>a</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.200 € <sup>a</sup>
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	658,80 € <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</b>			
Bendamustin	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1.200 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) <sup>b</sup>	49,80 €
Rituximab	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	HBV-Status: HBsAg	5,06 €
		HBV-Status: HBcAk	5,43 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	34,90 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	3,14 € <sup>a</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000 € <sup>a</sup>
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	549,00 € <sup>a</sup>
<b>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</b>			
Chlorambucil	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	-
Rituximab		HBV-Status: HBsAg	5,06 €
		HBV-Status: HBcAk	5,43 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	34,90 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	3,14 € <sup>a</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	1.000 € <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		mit monoklonalen Antikörpern	
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	549,00 € <sup>a</sup>
<b>Best-Supportive-Care<sup>c</sup></b>			
<b>Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)<sup>d</sup></b>			
Rituximab (R-CHOP)	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	HBV-Status: HBsAg	5,06 €
		HBV-Status: HBcAk	5,43 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	10,47 €
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	0,94 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	300,00 €
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>b</sup>	164,70 €
Cyclophosphamid (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	300,00 €
Doxorubicin (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	300,00 €
Vincristin (R-CHOP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	300,00 €
Rituximab (R-DHAP)		Prämedikation mit Antihistaminika (Dimetinden i.v. 4 mg)	10,47 €
		Prämedikation mit Antipyretika (Paracetamol 2x 500 mg)	0,94 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	300,00 €
		Ambulante Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510) <sup>b</sup>	164,70 €
Cytarabin (R-DHAP)		Infusion Dauer mindestens 60 Minuten	61,35 €
Cisplatin (R-DHAP)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	600 €
		Prä- und Posthydratation mit 0,9%-iger NaCl-Lösung	46,85 € - 56,36 €
		Diurese mit 10%-iger Mannitollösung	28,80 €
	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	300,00 €	
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	n. z.	n. z.
<b>Acalabrutinib</b>			
Acalabrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und	HBV-Status: HBsAg	5,06 €
		HBV-Status: HBcAk	5,43 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	einem BCL-2-Inhibitor		
<b>Ibrutinib</b>			
Ibrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	HBV-Status: HBsAg	5,06 €
		HBV-Status: HBcAk	5,43 €
<b>Zanubrutinib</b>			
Zanubrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	HBV-Status: HBsAg	5,06 €
		HBV-Status: HBcAk	5,43 €
<p>BCL: B-Cell Lymphoma 2; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBcAk: Hepatitis-B-Core Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm, n. z.: nicht zutreffend; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. In den Angaben zu den Zusatzkosten pro Patient pro Jahr sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab Erhaltungstherapie enthalten.</p> <p>b: Die in dieser Tabelle angegebenen Infusionszeiten wurden anhand der Fachinformation der jeweiligen Therapie ermittelt. Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten sowie der Jahrestherapiekosten des jeweiligen Therapieregimes werden die Infusionszeiten der einzelnen Wirkstoffe, die am gleichen Behandlungstag und über denselben Zugang erfolgen, aufaddiert. Für die Summe der Infusionsdauer des Therapieregimes wird die EBM-Ziffer herangezogen, welche die gesamte Infusionsdauer abdeckt und zur Berechnung der Infusionskosten herangezogen.</p> <p>c: Best-Supportive-Care umfasst nach Auffassung von Lilly auch die allogene Stammzelltransplantation, sowie die Behandlung mit den kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib.</p> <p>d: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation erhoben.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Pirtobrutinib</b>					
Pirtobrutinib	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden	143.849,63 €	-	-	143.849,63 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					
<b>Population A</b>					
<b>Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR)</b>					
Venetoclax <sup>b</sup>	Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie	72.230,25 €	-	-	72.230,25 €
Rituximab <sup>c</sup>		30.233,10 € <sup>a</sup>	597,53 €	1.000,00 €	31.830,63 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
<b>Summe VenR</b>	mit mindestens einem BTK-Inhibitor				<b>104.060,88 €</b>
<b>Population B</b>					
<b>Idelalisib in Kombination mit Rituximab (IdeR)</b>					
Idelalisib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	52.044,13 €	-	-	52.044,13 €
Rituximab <sup>c</sup>		36.942,54 € <sup>a</sup>	714,94 €	1.200,00 €	38.857,48 €
<b>Summe IdeR</b>					<b>90.901,61 €</b>
<b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)</b>					
Bendamustin	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	5.124,50 €	49,80 €	1.200,00 €	6.374,30 €
Rituximab <sup>c</sup>		30.233,10 € <sup>a</sup>	597,53 €	1.000,00 €	31.830,63 €
<b>Summe BR</b>					<b>38.204,93 €</b>
<b>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR)</b>					
Chlorambucil	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens	160,37 €	-	-	160,37 €
Rituximab <sup>c</sup>		30.233,10 € <sup>a</sup>	597,53 €	1.000,00 €	31.830,63 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
<b>Summe ClbR</b>	einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor				<b>31.991,00 €</b>
<b>Best Supportive Care</b>					
<b>Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP)<sup>d</sup></b>					
Rituximab	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	16.151,40 €	362,71 €	600,00 €	17.114,11 €
Cyclophosphamid		103,59 €	-	300,00 €	403,59 €
Doxorubicin		786,93 €	-	300,00 €	1.086,93 €
Vincristin		103,92 €	-	300,00 €	403,92 €
Prednison		37,08 €	-	-	37,08 €
Dexamethason		41,35 €	-	-	41,35 €
Cytarabin		866,04 €	61,35 €	600,00 €	1.527,39 €
Cisplatin		430,32 €	46,85 €- 56,36 €	300,00 €	777,17 €- 786,68 €
<b>Summe R-CHOP/R-DHAP</b>			18.520,63 €	470,91 €- 480,42 €	2.400 €
<b>Erforderliche Chemotherapie zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation (R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation</b>					
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	85.493,07 €- 119.506,89 €	-	-	85.493,07 €- 119.506,89 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Acalabrutinib</b>					
Acalabrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	75.182,09 €	10,49 €	-	75.192,58 €
<b>Ibrutinib</b>					
Ibrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	75.230,67 €	10,49 €	-	75.241,16 €
<b>Zanubrutinib</b>					
Zanubrutinib	Erwachsene mit chronischer lymphatischer Leukämie mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL-2-Inhibitor	67.309,77 €	10,49 €	-	67.320,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>BCL: B-Cell Lymphoma 2; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ClbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; Konz.z.Herst.e.Infusionslösung Dsfl.: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflasche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Berechnung der Kosten erfolgte nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V, Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Absatz 1, Absatz 1a und Absatz 3b). Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb wird der Rabatt nach § 130a Absatz 3b abgezogen. Dabei ist der Rabatt gemäß § 130a Absatz 3b SGB V ein rein kalkulatorischer Rabatt, welcher zu einer Unterschätzung der Kosten zu Lasten der GKV führt.</p> <p>a: Bei den Wirkstoffkombinationen mit Rituximab wird jeweils in Zyklus 1 mit 375 mg/m<sup>2</sup> KOF und in den folgenden Regimen mit 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Ituxredi verabreicht. Für den ersten Zyklus besteht die wirtschaftlichste Stückelung aus Ituxredi 500 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung Dsfl. (1 Stück pro Packung) und Ituxredi 100 mg Konz.z.Herst.e. Infusionslösung Dsfl. (2 Stück pro Packung). Hierbei werden die Kosten nach verbrauchten Einheiten berechnet, d. h. von den 2 Packungen à 100 mg werden 3 von 4 Einheiten herangezogen und berechnet (34). Für die weiteren Zyklen ist Ituxredi 500 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung Dsfl. (1 Stück pro Packung) die wirtschaftlichste Packungsgröße.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation wird Venetoclax als Kombinationsbehandlung mit Rituximab für 24 Monate eingenommen. Daraus ergeben sich im zweiten Behandlungsjahr Kosten für Venetoclax von 76.728,72 € und im dritten Behandlungsjahr von 7.357,55 €.</p> <p>c: Die Behandlung mit Rituximab wird als Erhaltungstherapie 1x alle 8 Wochen (56 Tage) fortgeführt. In den Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr sind sowohl die Leistungen für das Regime als auch die Leistungen für die Rituximab Erhaltungstherapie enthalten.</p> <p>d: Die Chemotherapie (R-CHOP/R-DHAP) stellt keine eigenständige ZVT dar. Die Kosten hierfür werden im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation erhoben.</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### Prävalenz und Inzidenz

Wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben, ist von einer Zielpopulationsgröße in Deutschland im Jahr 2025 von 11.589 Patienten (davon 10.259 Patienten in Population A und 1.330 Patienten in Population B) auszugehen, die grundsätzlich für eine Therapie mit Pirtobrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Pirtobrutinib ist derzeit nicht abschätzbar, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen.

### **Kontraindikationen**

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

### **Therapieabbrüche**

Die Rate an Therapieabbrüchen in der Versorgungsrealität ist zum jetzigen Zeitpunkt schwierig einzuschätzen. In der zulassungsrelevanten Studie CLL-321 brachen 4,3% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die einen möglichen Zusammenhang mit Pirtobrutinib hatten, ab (35).

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

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

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

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

#### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Informationen bezüglich des Behandlungsmodus und des Jahresverbrauchs, sowie der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und sonstigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels wurden der aktuellen Fachinformation entnommen. Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und den Rabatten nach § 130 SGB V und § 130a SGB V und wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2025) entnommen. Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: März 2025.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto (Venetoclax) 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: September. 2024.
3. Reddy Holding GmbH. Fachinformation Ituxredi (Rituximab) 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November. 2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung). 2021.
5. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Zydelig® (Idelalisib) 100 mg/150 mg Filmtabletten Stand der Information: Juni 2024.
6. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(26):3559-66.
7. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand der Information Juni 2024.
8. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Bendamustin medac 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2023.
9. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® (Chlorambucil) 2 mg Filmtabletten Stand der Information: Juni 2022.
10. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1101-10.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumortherapie -

- Protokolle. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/mantelzell-lymphom-medikamentose-tumortherapie-protokolle/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 19.02.2025]
12. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand der Information: April 2024.
  13. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL<sup>®</sup> 2 mg/ml. Stand der Information: Juni 2023.
  14. STADAPHARM GmbH. Fachinformation cellcristin<sup>®</sup> (Vincristinsulfat) 1 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: September 2024.
  15. GALENpharma GmbH. Fachinformation Galen Prednison 5/10/20/50 mg GALEN<sup>®</sup> Tabletten. Stand der Information: März 2021.
  16. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD<sup>®</sup> 20 mg/ -40 mg Tabletten. Stand der Information: Januar 2022.
  17. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: April 2023.
  18. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2020.
  19. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence<sup>®</sup> (Acalabrutinib) 100 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2023.
  20. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA<sup>®</sup> (Ibrutinib) 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand der Information: August 2024.
  21. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA<sup>®</sup> (Zanubrutinib) 80 mg Hartkapseln. Stand der Information: April 2024.
  22. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Endergebnisse des Mikrozensus 2021). 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>. [Zugriff am: 19.02.2025]
  23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6196/2022-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lisocabtagen-maraleucel\\_D-867.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6196/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf). [Zugriff am: 19.02.2025]
  24. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen - Erste Fortschreibung. 2019.
  25. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalen-Katalog 2025. Stand der Information: 14. Oktober 2024. 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-drug.de/ag-drug-system-2025/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-2025>. [Zugriff am: 04.02.2025]
  26. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der Jahrestherapiekosten (CLL). 2025.
  27. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi<sup>®</sup>) - Modul 3A Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und folliculären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 2022.

28. Universitätsklinikum Bonn. DRG-Entgelttarif 2025 für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG. 2025. Verfügbar unter: [https://www.ukbonn.de/site/assets/files/48605/01022025\\_drg\\_entgelttarif\\_ukb.pdf](https://www.ukbonn.de/site/assets/files/48605/01022025_drg_entgelttarif_ukb.pdf). [Zugriff am: 04.02.2025]
29. Bundesgesetzblatt. Gesetz zur Förderung der Qualität der stationären Versorgung durch Transparenz (Krankenhaustransparenzgesetz). 2024.
30. GKV-Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW). 2024. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH\\_BBFW\\_2024.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2024.pdf). [Zugriff am: 04.02.2025]
31. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf). [Zugriff am: 19.02.2025]
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2025. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>. [Zugriff am: 30.01.2025]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie,  $\geq 12$  Jahre, Monotherapie). 2024.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert/refraktär). 2023.
35. Loxo Oncology Inc. Clinical Study Report LOXO-BTK-20020. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator's Choice of Idelalisib plus Rituximab or Bendamustine plus Rituximab in BTK Inhibitor Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-321). Version 1.0. 2024.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

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

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

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

#### **Infrastruktur**

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung. Es bestehen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Pirtobrutinib ist zum Einnehmen bestimmt. Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Pirtobrutinib einmal täglich (Quaque Die, QD).

Die Tablette sollte als Ganzes geschluckt und mit einem Glas Wasser eingenommen werden, um eine gleichbleibende Wirkung zu gewährleisten (Patienten sollten die Tabletten vor dem Schlucken nicht kauen, zerkleinern oder teilen). Sie kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden.

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

#### **Behandlungsdauer**

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

#### **Dosisanpassungen**

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

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

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

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

### ***Vergessene Einnahme***

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

### ***Überdosierung***

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

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

## **Besondere Patientengruppen**

### ***Ältere Patienten***

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

### ***Nierenfunktionsstörungen***

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

### ***Leberfunktionsstörungen***

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

### ***Kinder und Jugendliche***

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

## **Überwachungsmaßnahmen**

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

## **Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen**

Nicht zutreffend.

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

### ***Infektionen***

Bei mit Pirtobrutinib behandelten Patienten sind schwere Infektionen, einschließlich tödlicher Fälle, aufgetreten. Die am häufigsten gemeldeten Infektionen vom Grad 3 oder höher waren Pneumonie, Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19)-Pneumonie, COVID-19 und Sepsis. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen sollte eine prophylaktische antimikrobielle Therapie in Erwägung gezogen werden. Abhängig vom Grad der Infektion und davon, ob sie zusammen mit einer Neutropenie auftritt, kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Hämorrhagien***

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

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

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

### ***Zytopenien***

Zytopenien 3. und 4. Grades, einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, traten bei mit Pirtobrutinib behandelten Patienten auf. Wenn medizinisch indiziert, sollte während der Behandlung das große Blutbild überwacht werden. Abhängig vom Grad der

Zytopenie kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Vorhofflimmern/-flattern***

Bei mit Pirtobrutinib behandelten Patienten wurden Vorhofflimmern und Vorhofflattern beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder mehreren kardiovaskulären Komorbiditäten in der Vorgeschichte. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht werden; gemäß medizinischer Indikation sollte ein Elektrokardiogramm erstellt werden. Abhängig vom Grad des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns kann ein Aussetzen der Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Sekundäre Malignome***

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

### ***Tumorlysesyndrom***

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

### ***Lactose***

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

### ***Natrium***

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

### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Pirtobrutinib wird primär über CYP3A4, UGT1A8 und UGT1A9 metabolisiert.

### ***Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Pirtobrutinib***

#### ***CYP3A-Inhibitoren***

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

### *CYP3A-Induktoren*

In einer klinischen Studie verringerte Rifampicin, ein starker CYP3A-Induktor, die AUC und  $C_{\max}$  von Pirtobrutinib um 71% bzw. 42%. Obwohl zu erwarten ist, dass diese Verringerung der Pirtobrutinib-Exposition nicht klinisch relevant ist, vermeiden Sie nach Möglichkeit starke CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin).

### *Gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpen-Inhibitoren*

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

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

#### *CYP2C8-Substrate*

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

#### *BCRP-Substrate*

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

#### *P-gp Substrate*

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

#### *CYP2C19-Substrate*

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

### *CYP-3A-Substrate*

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

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren und der Genotoxizität von Pirtobrutinib (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) kann Pirtobrutinib den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 5 Wochen nach der letzten Pirtobrutinib-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten angewiesen werden, während der Behandlung und 3 Monate nach der letzten Pirtobrutinib-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

#### ***Schwangerschaft***

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

#### ***Stillzeit***

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

#### ***Fertilität***

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

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

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

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Pirtobrutinib sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation, siehe Tabelle 3-21.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	
Schwerwiegende Blutungen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Empfehlung, die Patienten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen zu untersuchen, befindet sich in Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</li> <li>• Die Empfehlung, das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Gerinnungshemmern oder Thrombozytenaggregationshemmern bei gleichzeitiger Verabreichung mit Pirtobrutinib abzuschätzen, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Im selben Abschnitt wird darauf hingewiesen, dass die Anwendung von</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
	<p>Pirtobrutinib in Kombination mit Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten nicht untersucht wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Empfehlung, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Absetzen von Pirtobrutinib für 3 bis 5 Tage vor und nach einer Operation, je nach Art des chirurgischen Eingriffs und des Blutungsrisikos, zu prüfen, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Eine Anleitung zur Dosisunterbrechung auf der Grundlage des Grades des Blutungsereignisses und dem Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie, befindet sich in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</li> <li>• Der Hinweis an die verschreibenden Ärzte über verschiedene Blutungsereignisse als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Adverse Drug Reactions, ADR) für Pirtobrutinib befindet sich in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.</p>
Schwerwiegende Infektionen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Empfehlung, bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen eine Prophylaxe in Betracht zu ziehen, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Eine Anleitung zur Dosisunterbrechung auf der Grundlage des Grades der Infektion und dem Zusammenhang mit einer Neutropenie, befindet sich in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</li> <li>• Der Hinweis an die verschreibenden Ärzte über verschiedene Infektionsereignisse als ADR für Pirtobrutinib, befindet sich in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.</p>
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Empfehlung, die Patienten auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern zu untersuchen sowie ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, insofern die medizinische Indikation besteht, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Eine Anleitung zur Dosisunterbrechung auf der Grundlage des Grades des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns, befindet sich in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</li> <li>• Der Hinweis an die verschreibenden Ärzte über die ADR Vorhofflimmern/Vorhofflattern, befindet sich in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.</p>
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	
Andere primäre bösartige Erkrankungen als Nicht-Melanom-Hautkrebs	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Empfehlung, die Patienten auf Anzeichen von Hautkrebs zu untersuchen, und der Hinweis zum Schutz vor</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
	Sonneneinstrahlung, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.
Zweiter primärer Nicht-Melanom-Hautkrebs	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Empfehlung, die Patienten auf Anzeichen von Hautkrebs zu untersuchen, und der Hinweis zum Schutz vor Sonneneinstrahlung, ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.
Fehlende Information	Keine
ADR: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Adverse Drug Reactions); EKG: Elektrokardiogramm Quelle: (3)	

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

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

Tabelle 3-22: Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter besonderen Bedingungen.

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

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA). Jaypirca (Pirtobrutinib) EPAR - Product Information. 2025.
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: März 2025.
3. Eli Lilly and Company. Jaypirca (Pirtobrutinib) EPAR - Risk Management Plan (Version 3.1). 2024.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation für Pirtobrutinib ist März 2025 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: März 2025.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.*

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatendatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend, da die Markteinführung von Pirtobrutinib bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt erfolgte.								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.