

# 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres  
Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien, Kombination mit  
Obinutuzumab)

Vom 6. Juni 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zanubrutinib (BRUKINSA) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	9
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b> .....	<b>22</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>26</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>26</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) des Wirkstoffs Zanubrutinib am 15. Dezember 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO am 8. Dezember 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Zanubrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zanubrutinib (BRUKINSA) gemäß Fachinformation**

BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.06.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Bleomycin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin, die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison, sowie das

Radiotherapeutikum Ibritumomab-Tiuxetan<sup>2</sup> für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen. Darüber hinaus sind die Glucocorticoide Dexamethason und Methylprednisolon zugelassen. Eine spezifische Zulassung zur Behandlung des folliculären Lymphoms weisen die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib<sup>2</sup>, das Immunstimulanz Interferon alfa-2a<sup>2</sup>, der Immunmodulator Lenalidomid, die monoklonalen Antikörper Mosunetuzumab, Rituximab und Obinutuzumab, der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib sowie die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel auf. Die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel ist für die Behandlung von Patientinnen und Patienten erst nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen in der vorliegenden Indikation eine Strahlentherapie sowie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Für die vorliegende Therapiesituation wird jedoch davon ausgegangen, dass weder eine Strahlentherapie noch eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib angezeigt ist.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:

- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21.12.2023)
- Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022)
- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
- Obinutuzumab (Beschlüsse vom 4. November 2021)
- Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28.10.2022):

- Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften

---

<sup>2</sup> Diese Wirkstoffe sind in Deutschland derzeit außer Vertrieb.

und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegen schriftliche Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das folliculäre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen wird, dass Zanubrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten folliculären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „folliculäre großzellige Lymphome“ die ehemals als „folliculäres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen folliculären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.

Zudem wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculären Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine patientenindividuelle Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen.

Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem folliculärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die patientenindividuelle Therapie bestimmt.

Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.

Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind.

Entsprechend der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde im Rahmen von Orphan-Drug-Bewertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet.

In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt.

Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucin, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, bzw. bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab bzw. Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiviert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind<sup>3</sup>. Diese Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Weiterhin stellt die Chemoimmuntherapie mit FCM-R (Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab) entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe, wie beispielsweise dem folliculären Lymphom Grad 1 oder 2, eine verordnungsfähige Therapieoption dar.

Eine Fludarabin-haltige Chemoimmuntherapie wird von der S3-Leitlinie jedoch nur für Patientinnen und Patienten empfohlen, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zudem geht aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel hervor, dass Fludarabin im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Einzelfällen eingesetzt wird. Vor diesem Hintergrund wird FCM-R nicht als geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.

Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der

---

<sup>3</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel \(Neues Anwendungsgebiet: folliculäres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie darstellen.

Außerdem sind die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. Aus der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht hervor, dass Idelalisib aufgrund seines Nebenwirkungsprofils, insbesondere Infektionen und Virämien, erst in späteren Therapielinien empfohlen wird.

Für Duvelisib wurde mit Beschluss vom 21. Juli 2022 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Arzneimittel ist zudem in Deutschland nicht im Handel.

Idelalisib und Duvelisib kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Darüber hinaus sind im vorliegenden Anwendungsgebiet auch die Wirkstoffe Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxtetan sowie Interferon alfa-2a zugelassen. Diese Wirkstoffe sind in Deutschland nicht im Handel und kommen daher ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss aufgenommen.

Zusammenfassend lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet kein einheitlicher Behandlungsstandard definieren. Entsprechend der S3-Leitlinie sowie der schriftlichen Äußerungen der Fachgesellschaften wird die Therapieentscheidung anhand patientenindividueller Kriterien wie Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten getroffen. Daher wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der Zusatznutzen soll gegenüber mehreren Therapieoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht, nachgewiesen werden; in der Regel soll dies im Rahmen einer Multi-Komparator-Studie erfolgen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.



### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanubrutinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vom pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene, randomisierte Phase-II-Studie ROSEWOOD vorgelegt. In dieser Studie wird Zanubrutinib + Obinutuzumab mit Obinutuzumab als Monotherapie bei follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien verglichen.

Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ein histologisch gesichertes follikuläres Lymphom vom WHO Grad 1 bis 3a aufwiesen, die zuvor eine Chemotherapie (mit einem CD20-Antikörper und einer Kombinationstherapie auf Basis von Alkylanzien) erhalten haben und eine Krankheitsprogression nach der jüngsten, mindestens 2. Therapielinie aufwiesen.

Die insgesamt in die Studien eingeschlossenen 217 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf einen Zanubrutinib + Obinutuzumab- bzw. Obinutuzumab-Arm randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtansprechen. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die noch laufende Studie wurde in Studienzentren in Europa, Nordamerika, Australien, Neuseeland und Asien durchgeführt und wurde im November 2017 begonnen. Zum Zeitpunkt des Studienendes liegen keine Informationen vor.

Die vorgelegte Studie ROSEWOOD ist eine Single-Komparator-Studie, in der alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Obinutuzumab als Monotherapie erhalten haben. Die Therapie mit Obinutuzumab als Monotherapie entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes war zudem in der Studie nicht möglich. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD nicht umgesetzt. Damit lässt sich auf Basis der vorgelegten Studie ROSEWOOD keine Aussage zum Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie MAHOGANY identifiziert.

#### Zur Studie MAHOGANY

Bei dieser Studie handelt es sich um eine 4-armige randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der unter anderem Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Vortherapie verglichen wird. In dieser Studie ist damit eine für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation mit mindestens 2 Vortherapien enthalten.

Die Studie befindet sich derzeit in der Rekrutierungsphase. Die für die erste Interimsanalyse benötigte Ereigniszahl kann nach derzeitigen Schätzungen voraussichtlich im Juli 2028 erreicht werden<sup>4</sup>. Derzeit liegen demnach noch keine Ergebnisse aus der Studie MAHOGANY vor.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 5 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende, folgend genannte sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib vorgelegten Ergebnisse der Studie ROSEWOOD sind aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Für die derzeit laufende randomisierte kontrollierte Studie MAHOGANY, in der unter anderem Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Vortherapie verglichen wird, werden die ersten Ergebnisse voraussichtlich im Juli 2028 erwartet<sup>5</sup>. Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie MAHOGANY in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2029 als angemessen erachtet.

##### Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier Ergebnisse aus der Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie MAHOGANY vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

---

<sup>4</sup> [Study Details | A Study of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma | ClinicalTrials.gov](#)

<sup>5</sup> [Study Details | A Study of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma | ClinicalTrials.gov](#)

Insbesondere kann eine Abänderung der Frist gewährt werden, wenn bis spätestens 2 Monate vor Ablauf der Geltungsdauer des Beschlusses ein Antrag auf Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes für Zanubrutinib gestellt wurde, welches das vorliegende Anwendungsgebiet vollständig oder teilweise einschließt und darauf gestützt ein Fristverlängerungsantrag beim G-BA gestellt wird.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Zanubrutinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Zanubrutinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Zanubrutinib.

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die noch laufende, offene, randomisierte Phase-II-Studie ROSEWOOD vorgelegt, in welcher Zanubrutinib + Obinutuzumab mit Obinutuzumab als Monotherapie bei folliculärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien verglichen wird. Die Therapie mit Obinutuzumab als Monotherapie entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes war zudem in der Studie nicht möglich. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD nicht umgesetzt und es lässt sich auf Basis dieser Studie keine Aussage zum Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.

Darüber hinaus wurde die Studie MAHOGANY identifiziert. Bei dieser Studie handelt es sich um eine 4-armige randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der unter anderem Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach mindestens einer Vortherapie

verglichen wird. In dieser Studie ist damit eine für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation mit mindestens 2 Vortherapien enthalten. Derzeit liegen jedoch noch keine Ergebnisse aus der Studie MAHOGANY vor.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, nicht belegt ist.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2029 befristet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich beispielsweise aus der Länge des Beobachtungszeitraums, durch Unklarheiten bei der Definition der spezifischen Therapien des Follikulären Lymphoms und aus fehlenden Angaben zu Häufigkeiten der einzelnen Therapien ergeben.

In vorangegangenen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet zu Mosenutuzumab<sup>6</sup> und Tisagenlecleucel<sup>7</sup> wurden Herleitungen der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet letztmalig bewertet. Dabei wurde die Schätzung aus dem Verfahren zu Tisagenlecleucel<sup>6</sup> als geeignetere Annäherung erachtet. Im Vergleich zum vorliegenden Verfahren zu Zanubrutinib basierte die frühere Schätzung zu Tisagenlecleucel auf vergleichbaren Daten. Vor dem Hintergrund des längeren Beobachtungszeitraumes, der aktuelleren Daten und der detaillierteren Angaben zur Abgrenzung der Therapielinien erscheinen die Daten aus dem vorliegenden aktuellen Verfahren zu Zanubrutinib geeigneter für die Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brukinsa (Wirkstoff: Zanubrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. März 2024):

---

<sup>6</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab \(Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

<sup>7</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel \(Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Der Fachinformation von Obinutuzumab entsprechend ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Induktionsschema in Kombination mit Bendamustin über 6 Zyklen zu jeweils 28 Tagen vorgesehen. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab wird die Dosis von Bendamustin (in Kombination mit Obinutuzumab) mit  $90 \text{ mg/m}^2$  angegeben. Der Induktionsphase schließt sich eine Obinutuzumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression an.

Die Fachinformation von Mosunetuzumab sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie über 8 Zyklen zu jeweils 21 Tagen vor, wobei für Patienten, die nach den 8 Zyklen ein vollständiges Ansprechen (CR) aufweisen, keine weitergehenden Behandlungszyklen erforderlich sind. Patienten, die nach den 8 Zyklen ein partielles Ansprechen (PR) aufweisen, werden weitere 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht.

### *CAR-T-Zell-Therapien*

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine

weiteren Kosten für diese Wirkstoffe als Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Tisagenlecleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Tisagenlecleucel wird entsprechend der Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Zanubrutinib	kontinuierlich; 1 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklus 1. Zyklus: Tag 1, 8 und 15  Zyklus 2 - 6: Tag 1	6	Zyklus 1: 3 Tage  Zyklus 2 – 6: 1 Tag	8
	<u>Erhaltungstherapie:</u> 1 x alle 56 Tage	3	1	3
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>				
Bendamustin	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklen 2 bis 6:</u> Tag 1	6	<u>Zyklus 1:</u> 3  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 1	8
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	3	1	3
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Lenalidomid	Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus	1	4	4
	<u>Erhaltungstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4	1	4
<i>Rituximab-Monotherapie</i>				
Rituximab	1 x wöchentlich für 4 Wochen	4	1	4
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Mosunetuzumab</i>				
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8 - 17	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 – 8</u> <u>bzw. 17:</u> 1	10 - 19

### Verbrauch:

#### Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>8</sup>

Für Axicabtagen ciloleucel und Tisagenlecleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden der Patientin bzw. dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

8 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Zanubrutinib	320 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1460,0 x 80 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11,0	11 x 1 000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>					
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup> = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11,0	11 x 1 000 mg
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	252,0	252 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8,0	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>Rituximab-Monotherapie</i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0	4 x 500 mg + 12 x 100 mg
<i>Tisagenlecleucel</i>					
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1,0	1 Einzelinfusionsbeutel
<i>Mosunetuzumab</i>					
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 x 1 mg Tag 15: 2 x 30 mg	10,0 (8 Zyklen) – 19,0 (17 Zyklen)	3 x 1 mg + 10 x 30 mg – 3 x 1 mg + 19 x 30 mg
	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 2 x 30 mg		
	<u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u>	<u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u>	<u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u>		



Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Tag 1: 30 mg	Tag 1: 30 mg	Tag 1: 1 x 30 mg		

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	5 876,35 €	2,00 €	332,31 €	5 542,04 €
Obinutuzumab 1 000 mg	1 IFK	2 649,25 €	2,00 €	148,01 €	2 499,24 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,96 €	2,00 €	204,07 €	1 414,89 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	331,03 €	2,00 €	40,46 €	288,57 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	414,43 €	2,00 €	51,01 €	361,42 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,39 €	2,00 €	11,15 €	86,24 €
Lenalidomid 20 mg	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Mosunetuzumab 1 mg	1 IFK	275,87 €	2,00 €	14,65 €	259,22 €
Mosunetuzumab 30 mg	1 IFK	7 751,61 €	2,00 €	439,40 €	7 310,21 €
Obinutuzumab 1 000 mg	1 IFK	2 649,25 €	2,00 €	148,01 €	2 499,24 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	2,00 €	84,18 €	1 691,16 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	2,00 €	33,50 €	681,71 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					
<b>CAR-T-Zellen</b>					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €		0 € <sup>9</sup>	239 000,00 €

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

#### *Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie*

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe Zellprodukte, welche aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt werden. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die genannten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter  $\leq 1.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ( $250 \text{ mg/m}^2 = 475 \text{ mg}$ ) und Fludarabin ( $25 \text{ mg/m}^2 = 47,5 \text{ mg}$ ) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

#### *Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)*

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Bei einer Therapie mit Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab und Zanubrutinib sind Patientinnen bzw.

<sup>9</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden<sup>10</sup>.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren<sup>11</sup>.

Diese Untersuchungen sind nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>							
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>							
<b>HBV-Screening</b>							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
<i>Tisagenlecleucel</i>							
<b>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</b>							
Cyclophosphamid 250 mg/m <sup>2</sup> = 477,5 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	2,85 €	57,95 €	3,0	57,95 €
Fludarabin 25 mg/m <sup>2</sup> = 47,8 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	334,35 €
<b>HBV-Screening</b>							

10 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)

11 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012|\\_S3\\_Hepatitis-C-Virus\\_HCV-Infektion\\_2018-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012|_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<b>HCV-Screening</b>							
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
<b>HIV-Screening</b>							
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
<b>Rituximab</b>							
<b>Prämedikation für Rituximab-Monotherapie</b>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	4,0	32,86 €
Paracetamol <sup>9</sup> (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
	– 10 TAB zu 1 000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €		– 3,01 €
<b>HBV-Screening für Rituximab-Monotherapie</b>							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<b>Prämedikation für Rituximab + Lenalidomid</b>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	8,0	65,72 €
Paracetamol <sup>9</sup> (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	8,0	2,68 €
	– 10 TAB zu 1 000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €		– 3,01 €
<b>HBV-Screening für Rituximab + Lenalidomid</b>							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>							
HBV-Screening							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<i>Mosunetuzumab</i>							
Prämedikation für die ersten beiden Zyklen							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	Zyklus 1 – 2 (regulär) <sup>12</sup>						
	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	4,0	32,86 €
Paracetamol <sup>9</sup> (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	Zyklus 1 – 2 (regulär) <sup>12</sup>						
	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	4,0	3,01 €
Dexamethason <sup>9</sup> (20 mg, i.v.)	Zyklus 1 – 2 (regulär) <sup>12</sup>						
	10 AMP zu 4 mg	16,92 €	2,00 €	0,44 €	14,48 €	4,0	28,96 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung

der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.



## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Zanubrutinib (BRUKINSA); BRUKINSA 80 mg Hartkapseln; Stand: 15. April 2024

## Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 8. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Zanubrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
----------------	--------------	----------------------------

Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. April 2024 15. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken