

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)

Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2
Vortherapien)

Vom 15. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 27.01.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mosunetuzumab wie folgt ergänzt:

Mosunetuzumab

Beschluss vom: 15. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juni 2022):

Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Mosunetuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mosunetuzumab:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie GO29781:

- einarmige Phase I/II-Studie
- bewertungsrelevante Teilpopulation: Personen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach mind. zwei systemischen Vortherapien, die mit einer Mosunetuzumab-Monotherapie in der zulassungskonformen Dosierung behandelt wurden (FL-RP2D-Kohorte)
- Datenschnitt vom 27. August 2021

Mortalität

Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^{a,b} <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben		
	90	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (8,9)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 4. Oktober 2022), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^c
Komplette Remission (ergänzend dargestellt)^d		
	90	54 (60) [49,1; 70,2]
Endpunkt	N	MW (SD)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Veränderung zu Baseline^e		
Zyklus 2 Tag 1	90	-0,2 (11,1)
Zyklus 4 Tag 1	90	5,3 (15,2)
EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)		
Es liegen keine verwertbaren Daten vor. ^f		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	N	MW (SD)
FACT-LymS – Veränderung zu Baseline^e		
Zyklus 2 Tag 1	90	-1,0 (7,7)
Zyklus 4 Tag 1	90	2,7 (6,7)
Zyklus 6 Tag 1	90	2,8 (7,4)
EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen)		
Es liegen keine verwertbaren Daten vor. ^f		

Nebenwirkungen

Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt	90	90 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	90	42 (46,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)	90	63 (70,0)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	90	4 (4,4)
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % (SOC, PT)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90	25 (27,8)
<i>Neutropenie^g</i>	90	17 (18,9)
<i>Anämie^g</i>	90	7 (7,8)

Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90	25 (27,8)
<i>Hypophosphatämie</i>	90	15 (16,7)
<i>Hyperglykämie</i>	90	7 (7,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90	15 (16,7)
Untersuchungen	90	15 (16,7)
<i>Alanin-Aminotransferase erhöht^g</i>	90	5 (5,6)
<i>Neutrophilenzahl verringert^g</i>	90	7 (7,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit Inzidenz ≥ 5 % (SOC, PT)		
Erkrankungen des Immunsystems	90	21 (23,3)
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom^g</i>	90	21 (23,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90	5 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90	18 (20,0)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Zytokin-Freisetzungssyndrom (Lee Grade; 2014) Grad ≥ 3 SUE	90	3 (3,3) 21 (23,3)
Flare-Reaktion Grad ≥ 3 SUE	90	2 (2,2) 2 (2,2)
Hepatische Ereignisse Grad ≥ 3 SUE	90	6 (6,7) 1 (1,1)
Infektionen Grad ≥ 3 SUE	90	15 (16,7) 18 (20,0)
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung Grad ≥ 3 SUE	90	1 (1,1) 1 (1,1)
Anämie und Hämoglobin verringert Grad ≥ 3 SUE	90	7 (7,8) 0
DI-CCNAE-Ereignisse ^h Grad ≥ 3 SUE	90	1 (1,1) 2 (2,2)

Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen Grad ≥ 3 SUE	90	4 (4,4) 4 (4,4)
Neutropenie Grad ≥ 3 SUE	90	24 (26,7) 1 (1,1)
Thrombozytopenie Grad ≥ 3 SUE	90	4 (4,4) 0

a. Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 % KI: Brookmeyer und Crowley
b. Beobachtungsdauer (Tage), Median (min; max): 556 (60; 837)
c. 95 % KI nach Clopper-Pearson-Methode
d. Personen, für die Response-Beurteilungen fehlten, wurden als Non-Complete-Responder klassifiziert.
e. Es wurden nur Fragebögen von Personen berücksichtigt, die die Studienmedikation zum jeweiligen Zyklus erhielten. Eventuell erhobene Fragebögen von Personen, die bereits aus der Therapie ausgeschieden waren, wurden nicht berücksichtigt.
f. Im Dossier wurden nur die Skalen Fatigue und physische Funktion für den Datenschnitt vom 27. August 2021 ausgewertet. Bezüglich der im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen für alle Skalen des EORTC-QLQ-C30 liegen die Rücklaufquoten bereits ab Zyklus 4 bzw. Zyklus 6 unter 70 %. Die eingereichten Daten werden daher insgesamt als nicht verwertbar angesehen.
g. Als UE von besonderem Interesse definiert.
h. Neurologische Ereignisse, einschließlich Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende neurologische Ereignisse.

Verwendete Abkürzungen:
CRS = Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life 5 Dimension - 5 Level; FACT-LymS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; FL = Follikuläres Lymphom; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; MW = Mittelwert; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; RP2D = empfohlene Phase-II-Dosis; SD = Standardabweichung; SOC = System Organ Class; (S)UE = (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben

ca. 650 – 690 Patientinnen und Patienten

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

Lunsumio (Wirkstoff: Mosunetuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. November 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Mosunetuzumab 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. Zudem darf Mosunetuzumab nur in einem Umfeld verabreicht werden, das medizinisch ausreichend ausgerüstet ist, um schwere Reaktionen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome – CRS) zu behandeln.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass jede mit Mosunetuzumab behandelte Person einen Patientenpass erhält, welcher über die Risiken des CRS informiert und aufklärt sowie einen Warnhinweis für das die Personen behandelnde medizinische Fachpersonal enthält.

Patientinnen und Patienten mit Follikulärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Dosis-Expansionsphase der GO29781-Studie nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei systemische Behandlungen erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mosunetuzumab	86 135,44 € - 162 844,15 € ²
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	46,66 € - 221,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2022)

² Eine Behandlung mit Mosunetuzumab erfolgt über 8 Zyklen. Im Bedarfsfall kann eine Anwendung über maximal 17 Zyklen erforderlich sein. Die Jahrestherapiekosten werden demnach als Spanne dargestellt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Mosunetuzumab	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1 - 3	10 - 19	1 000 € - 1 900 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Mosunetuzumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Mosunetuzumab für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei systemische Behandlungen erhalten haben

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken