



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)

Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom,
primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und
follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 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 16. März 2023 (BAnz AT 08.05.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Lisocabtagen maraleucel

Beschluss vom: 6. April 2023

In Kraft getreten am: 6. April 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2022):

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid),
- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen),
- Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt),
- Monotherapie Pixantron,
- Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B),
- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL und FL3B),
- Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Personen mit DLBCL und PMBCL),
- Bestrahlung,
- Stammzelltransplantation (autolog oder allogene),
- oder Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

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		

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

ca. 1420 - 1980 Patientinnen und Patienten

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-90), sofern nicht anders indiziert.

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 Breyanzi (Wirkstoff: Lisocabtagen maraleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Februar 2023):

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Lisocabtagen maraleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dosis Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Lisocabtagen maraleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Lisocabtagen maraleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Lisocabtagen maraleucel im Anwendungsgebiet großzelliges B-Zell-Lymphom sowie follikuläres Lymphom (FL) gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Lisocabtagen maraleucel²</i>	
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €

² Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Breyanzi.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ³	
Lymphozytendepletion	724,33 €
HBV-, HCV- und HIV-Screening	20,15 €
Prämedikation	nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)</i>	
Cyclophosphamid	543,90 €
Etoposid	3 993,82 €
Vincristin	598,21 €
Prednison	224,72 €
gesamt	5 360,65 €
<i>Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisdjustiertes EPOCH)</i>	
Etoposid	2 667,21 €
Vincristin	1 488,05 €
Doxorubicin	5 009,81 €
Cyclophosphamid	543,90 €
Prednison	269,67 €
gesamt	9 978,63 €
<i>Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)</i>	
Mesna	609,30 € - 2 879,15 €
Ifosfamid	4 717,05 € - 6 313,59 €
Mitoxantron	2 897,70 € - 3 878,46 €
Etoposid	2 647,71 € - 3 543,86 €
gesamt	10 871,76 € - 16 615,06 €
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>	
Polatuzumab Vedotin	68 524,20 €
Bendamustin	6 044,01 €
Rituximab	15 945,66 €
gesamt	90 513,87 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61,66 € - 61,99 €
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>	
Tafasitamab	97 579,35 €
Lenalidomid	715,32 €
gesamt	98 294,67 €

3 Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Monotherapie Pixantron</i>	
Pixantron	5 575,80 € - 33 454,80 €
<i>Monotherapie Rituximab</i>	
Rituximab	10 630,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45,80 € - 46,13 €
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>	
Axicabtagen-Ciloleucel ⁴	282 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ³	761,77 €
<i>Tisagenlecleucel</i>	
Tisagenlecleucel ⁵	265 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ³	414,17 €
<i>Bestrahlung</i>	
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Best-Supportive-Care</i>	
Best-Supportive-Care ⁶	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Lisocabtagen maraleucel					
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €

4 Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Yescarta.

5 Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah.

6 Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	52,2	5 220 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisadjustiertes EPOCH)</i>					
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)</i>					
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	3	39,0 - 52,2	2 106 € - 2 818,80 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	3	39,0 - 52,2	3 900 € - 5 220 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0 - 17,4	1 300 € - 1 740 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39,0 - 52,2	3 900 € - 5 220 €
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
<i>Tafasitamab + Lendijamid</i>					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €
<i>Monotherapie Pixantron</i>					
Pixantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0 - 18,0	300 € - 1 800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Monotherapie Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>					
<i>Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
<i>Tisagenlecleucel</i>					
<i>Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Lisocabtagen maraleucel 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 Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingesetzt werden können:

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Oktober 2023 befristet.**

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

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken