

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)
Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2
Vortherapien)

Vom 15. Dezember 2022

Inhalt

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels | 4 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mosunetuzumab (Lunsumio) gemäß Fachinformation | 4 |
| 2.1.2 | Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise | 4 |
| 2.1.3 | Kurzfassung der Bewertung..... | 9 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 10 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 11 |
| 2.4 | Therapiekosten | 12 |
| 2.5 | Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Mosunetuzumab eingesetzt werden können | 16 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 16 |
| 4. | Verfahrensablauf | 17 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzgrenze gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA 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 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mosunetuzumab am 1. Juli 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 22. Juni 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Mosunetuzumab zur Behandlung des follikulären Lymphoms nach ≥ 2 systemischen Vortherapien ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Mosunetuzumab nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mosunetuzumab (Lunsumio) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mosunetuzumab wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mosunetuzumab als Monotherapie hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der laufenden, pivotalen, einarmigen Phase-I/II-Studie GO29781 eingereicht. In der Studie wurde die Sicherheit, Pharmakokinetik sowie die biologische und klinische Aktivität von Mosunetuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit Atezolizumab bei Erwachsenen mit rezidivierten oder refraktären hämatologischen Malignomen untersucht.

Nach Festlegung der empfohlenen Phase II-Dosis (RP2D) wurden in der Dosis-Expansionsphase der Studie indikationsspezifische Kohorten gebildet. Die für die Nutzenbewertung bewertungsrelevante Teilkohorte der Studie GO29781 beinhaltet Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei systemischen Vortherapien, die mit der zulassungskonformen Dosierung der Mosunetuzumab-Monotherapie behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten gemäß Einschlusskriterien ein rezidiviertes oder refraktäres follikuläres Lymphom Grad 1 bis 3a und einen ECOG-Status von 0-1 aufweisen sowie in der Vortherapie ein Alkylans und eine Anti-CD20-Therapie erhalten haben.

Die bewertungsrelevante Teilkohorte umfasst 90 Patientinnen und Patienten. Diese waren im Median 60 Jahre alt und je ein Drittel hatte zwei, drei oder mehr als drei Vortherapien

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

erhalten. Bei ca. 21 % der Patientinnen und Patienten wurde eine autologe Stammzelltransplantation und bei ca. 3 % der Patientinnen und Patienten eine CAR-T-Zelltherapie in der Vortherapie durchgeführt. Etwa 54 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine Bulky-Disease in unterschiedlichem Ausmaß auf und etwa 44 % hatten einen FLIPI-Score von 3 oder 4. Angaben zur Symptomatik der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn liegen nicht vor.

Die Monotherapie mit Mosunetuzumab wurde über acht Zyklen á 21 Tage durchgeführt. Eine Fortführung der Therapie für bis zu weitere neun Zyklen (insgesamt 17 Zyklen) war möglich, sofern während der ersten acht Zyklen eine partielle Remission (PR) oder stabile Erkrankung (SD) erreicht worden war. Zudem war auch eine Re-Therapie mit Mosunetuzumab über weitere acht Zyklen möglich, sofern unter den initialen acht Zyklen eine komplette Remission (CR) erreicht wurde und nach Abschluss der Therapie eine progressive Erkrankung auftrat. Eine Re-Therapie erhielten 3 Personen in der Studie GO29781.

Die laufende Studie GO29781 wird in 38 Zentren in den Vereinigten Staaten (USA), Australien, Kanada, Südkorea und Europa durchgeführt. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für die bewertungsrelevante Teilkohorte erfolgte von Mai 2019 bis September 2020. Der primäre Endpunkt der Studie ist die CR, sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben, patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Es wurden bisher drei Datenschnitte der Studie GO29781 durchgeführt. Eine Interimsanalyse vom 15. März 2021 sowie zwei Updateanalysen vom 27. August 2021 und 3. Januar 2022. Konkrete Regeln, die den Zeitpunkt der Datenschnitte á priori festlegen, konnten aus den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Die Updateanalyse vom 27. August 2021 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert. Für diese Updateanalyse liegt ein vollständiger Studienbericht vor. Der Anlass des Datenschnittes vom 3. Januar 2022 ging aus dem Dossier und der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht eindeutig hervor. In der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde klargestellt, dass der Datenschnitt vom 3. Januar 2022 weder á priori geplant noch von der EMA angefordert wurde. Zudem liegen zu diesem Datenschnitt nur selektive Datenoutputs für die Endpunktbewertung im Modul 4 und kein vollständiger Studienbericht vor. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Datenschnitt vom 27. August 2021 herangezogen.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie GO29781 definiert als die Zeit von der ersten Mosunetuzumab-Dosis bis zum Versterben jedweder Ursache.

Zum Datenschnitt vom 27. August 2021 verstarben insgesamt 8 Personen (8,9 %). Das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht möglich

Morbidität

Komplette Remission (CR; ergänzend dargestellt)

Der primäre Endpunkt der Studie GO29781 ist die komplette Remission (CR), welche durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRF) bewertet wurde.

Die Beurteilung erfolgte entsprechend der Kriterien nach Cheson et al. (2007) maßgeblich mittels bildgebender Verfahren. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten auch ein vollständiges Verschwinden der Symptomatik aufweisen. Ein vollständiges Verschwinden der Symptomatik wird als patientenrelevant bewertet. Für Personen, die keine krankheitsbedingte Symptomatik zu Studienbeginn aufweisen, beruht die Bestimmung der CR jedoch ausschließlich auf CT- und PET-Untersuchungen. Wird das Ansprechen ausschließlich auf der Grundlage bildgebender Befunde erhoben, so erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht anhand von Krankheitssymptomen, sondern auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Es ist unklar, wie viele der in die bewertungsrelevante Teilkohorte eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn symptomatisch waren und wie Symptome erfasst und dokumentiert wurden. Eine getrennte Darstellung der CR-Ergebnisse nach symptomatischen und asymptomatischen Patientinnen und Patienten liegt nicht vor. Die Ergebnisse zum CR werden daher nur ergänzend dargestellt.

Zum Datenschnitt vom 27. August 2021 erreichten 60 % der Patientinnen und Patienten eine CR. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum CR nicht möglich.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie GO29781 mit der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) erhoben.

Im Dossier liegen für den Datenschnitt vom 27. August 2021 Auswertungen zur mittleren Veränderung zwischen Baseline und dem jeweils ersten Tag eines jeden geraden Zyklus vor. Die Auswertung der EQ-5D-VAS erfolgte nur für Studienteilnehmende, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlagen. Zudem wurden nur die Fragebögen von Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Fragebogenbeantwortung eine Therapie mit Mosunetuzumab erhielten.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zum EQ-5D VAS mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite nach. Diese Auswertungen sind nicht verwertbar, da die Rücklaufquote bereits zu Zyklus 6 bei unter 70 % liegt.

In der vorliegenden Bewertung werden daher die mittleren Veränderungen zur Baseline bis Zyklus 4 dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum EQ-5D VAS nicht möglich.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie GO29781 anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zum Datenschnitt vom 27. August 2021 Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 10 Punkten sowie Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Baseline für die Skala Fatigue vor. Diese selektive Auswertung nur einer Symptomskala des EORTC QLQ-C30 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische zu allen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Responderanalysen mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkten nach. Die Auswertung bezieht sich auf Studienteilnehmende, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlagen und die zum Zeitpunkt der Fragebogenbeantwortung eine Therapie mit Mosunetuzumab erhielten. Diese Responderanalysen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die Rücklaufquote bereits vor bzw. zu Zyklus 8 bei unter 70 % liegt.

Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Baseline für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden für den Datenschnitt vom 27. August 2021 nicht eingereicht.

Somit sind die vorgelegten Daten zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die vorliegende Nutzenbewertung insgesamt nicht verwertbar. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC QLQ-C30 nicht möglich.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie GO29781 mit dem Fragebogen FACT-LymS und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zum Datenschnitt vom 27. August 2021 Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 10 Punkten sowie Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Baseline für die Skala physische Funktion vor. Diese selektive Auswertung nur einer Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische zu allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Responderanalysen mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite bzw. 15 Punkten nach. Die Auswertung bezieht sich auf Studienteilnehmende, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlagen und die zum Zeitpunkt der Fragebogenbeantwortung eine Therapie mit Mosunetuzumab erhielten. Diese Responderanalysen sind für die vorliegende

Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die Rücklaufquote bereits vor bzw. zu Zyklus 8 bei unter 70 % liegt.

Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Baseline für alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden für den Datenschnitt vom 27. August 2021 nicht eingereicht.

Somit sind die vorgelegten Daten zu den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die vorliegende Nutzenbewertung insgesamt nicht verwertbar. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC QLQ-C30 nicht möglich.

FACT-LymS

Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erfolgte anhand des validierten Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)-Fragebogens. Für die Auswertungen wurden nur Fragebögen herangezogen, welche am ersten Tag jedes zweiten Therapiezyklus ausgefüllt wurden. Die Auswertung erfolgte für Studienteilnehmende, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlagen. Daten, die nach Beendigung der Mosunetuzumab-Therapie erhoben wurden, wurden in die Auswertung nicht einbezogen.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer für den Datenschnitt vom 27. August 2021 Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Baseline sowie eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 3 Punkten vor. Diese Relevanzschwelle liegt unterhalb einer Skalenspannweite von 15 %. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite bzw. 9 Punkten nach. Da jedoch die Rücklaufquoten bereits zu Zyklus 8 bei unter 70 % liegen, sind die Responderanalysen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

In der vorliegenden Bewertung werden daher die mittleren Veränderungen zur Baseline bis Zyklus 6 dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum FACT-LymS nicht möglich.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patientinnen und Patienten der bewertungsrelevanten Teilkohorte auf.

Bei 70 % traten schwere unerwünschte Ereignisse (UE) vom CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Eine Inzidenz von ≥ 5 % wurde in den Systemorganklassen (SOC) Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Untersuchungen festgestellt.

Schwerwiegende UE traten bei 46,7 % auf. Eine Inzidenz von ≥ 5 % wurde in den SOC Erkrankungen des Immunsystems, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen festgestellt.

Die Studienmedikation wurde von 4 Patientinnen und Patienten aufgrund von UE abgebrochen.

Als UE von besonderem Interesse wurden unter anderem das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS; Gradeinteilung nach Lee et al. (2014)), Flare-Reaktionen, Hepatische Ereignisse, Infektionen sowie Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen erfasst. Am häufigsten traten mit etwa 69 % Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen gefolgt von Infektionen (ca. 51 %) und dem CRS (ca. 46 %) auf. Das CRS wurde bei etwa 23 % der Patientinnen und Patienten als schwerwiegend bewertet.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase-I/II-Studie GO29781 vor. Die bewertungsrelevante Teilpopulation beinhaltet Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die mindestens zwei systemische Vortherapie erhalten haben und mit einer zulassungskonformen Dosis der Mosunetuzumab-Monotherapie behandelt wurden. Es liegen Daten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 27. August 2021 noch nicht erreicht.

Die vorgelegten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 für die Endpunktkategorie Morbidität und Lebensqualität sind nicht verwertbar.

Bei 70 % der Patientinnen und Patienten traten schwere unerwünschte Ereignisse (UE) vom CTCAE-Grad ≥ 3 und bei 46,7 % der Patientinnen und Patienten schwerwiegende UE auf.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung in allen Endpunktkategorien nicht möglich.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase-I/II-Studie GO29781 zugrunde. Ein adäquater Vergleich liegt nicht vor.

Da somit nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lunsumio® mit dem Wirkstoff Mosunetuzumab. Mosunetuzumab wurde als

Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der einarmigen Phase I/II-Studie GO29781 zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung in allen Endpunktkategorien nicht möglich.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel zur Behandlung des folliculären Lymphoms nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugrunde (Beschluss vom 1. Dezember 2022).

Die Herleitung der Patientenzahlen im Beschluss zu Tisagenlecleucel basiert auf Daten der InGef-Datenbank, welche anonymisierte, longitudinale Versichertendaten von ca. 9 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland enthält. Bei der Hochrechnung auf die relevante GKV-Population ergeben sich Unsicherheiten, da zum einen unklar ist, ob alle relevanten ICD-10-GM-Codes berücksichtigt wurden. Zum anderen kann es zu einer Unsicherheit und tendenziellen Unterschätzung hinsichtlich der Identifizierung des Anteils der Patientinnen und Patienten, welche ≥ 2 Vortherapien aufweisen und eine erneute Therapie benötigen, kommen. Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte dazu die Patientinnen und Patienten, welche im Jahr 2020 eine spezifische Therapie erhielten und in den vorherigen 6 Jahren mindestens zwei systemische Therapielinien erhalten haben. Dadurch wurden die Patientinnen und Patienten vernachlässigt, welche bereits vor diesem Zeitraum mindestens eine Therapie erhalten haben. Unsicherheiten bestehen in dem Schritt zudem in der Auswahl und Suche der als spezifisch betrachteten Therapien. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten in der Hochrechnung auf die GKV-Population.

Die Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren zu Mosunetuzumab basiert auf den vom RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) berichteten Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2018 für den Diagnosecode C82 (FL). Die Hochrechnung auf die relevante GKV-Population beruht hauptsächlich auf Daten aus der Publikation von Kanas et al. (2021). Diese Daten wurden in Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich erhoben. Zudem handelt es sich um historische

Daten, welche auf Befragungen von Ärztinnen und Ärzten beruhen, sodass unklar ist ob ggf. geänderte Therapieempfehlungen Berücksichtigung finden. Insgesamt ist die Repräsentativität und Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext nicht gänzlich gewährleistet.

Nach Auffassung des G-BA stellen die im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Tisagenlecleucel dar, welche allein auf deutschen und etwas aktuelleren Daten beruhen.

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 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 europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde (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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2022).

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.

Behandlungsdauer:

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.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|-----------------------------|--|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Mosunetuzumab | <u>21-Tage Zyklus</u> Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 8, 15 Zyklus 2 - 8 bzw. 17: 1 x an Tag 1 | 8 – 17 | 1 - 3 | 10 – 19 |

Verbrauch:

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.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|--------------------------------------|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Mosunetuzumab | Zyklus 1: 1 mg/ 2 mg/ 60 mg | Zyklus 1: 63 mg | Zyklus 1: 3 x 1 mg + 2 x 30 mg | 10 (8 Zyklen) | 3 x 1 mg + 10 x 30 mg |
| | Zyklus 2: 60 mg | Zyklus 2: 60 mg | Zyklus 2: 2 x 30 mg | 19 (17 Zyklen) | 3 x 1 mg + 19 x 30 mg |
| | Zyklus 3 – 8 bzw. 17: 30 mg | Zyklus 3 - 8 bzw. 17: 30 mg | Zyklus 3 - 8 bzw. 17: 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.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Mosunetuzumab 1 mg | 1 IFK | 320,05 € | 1,77 € | 17,10 € | 301,18 € |
| Mosunetuzumab 30 mg | 1 IFK | 9 037,82 € | 1,77 € | 512,86 € | 8 523,19 € |
| Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2022

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.

Prämedikation:

Als Prämedikation sind gemäß Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels vor den Zyklen 1 und 2 verpflichtend vor jeder Infusion mit Mosunetuzumab intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 20 mg oder Methylprednisolon 80 mg), ein Antihistaminikum (z.B. 50 – 100 mg Diphenhydramin oral oder intravenös), sowie ein Antipyretikum (z.B. Paracetamol 500 – 1 000 mg) zu verabreichen. Für das vorliegende Verfahren wird als Kortikosteroid Dexamethason i.v. und als Antihistaminikum Dimetinden i.v. dargestellt. Eine Prämedikation kann auch ab Zyklus 3 erforderlich sein, sofern Betroffene unter der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein Zytokin-Freisetzungssyndrom entwickeln. Die Darstellung der zusätzlichen GKV – Kosten erfolgt demnach als Spanne.

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

| 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 |
|--|---|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------------------|-----------------------|
| Prämedikation | | | | | | | |
| Paracetamol 500 – 1 000 mg | Zyklus 1 – 2 (regulär) ³ | | | | | | |
| | 10 TAB á 500 mg | 1,06 € ⁴ | 0,05 € | 0,04 € | 0,97 € | 4 | 0,39 € |
| | 10 TAB á 1 000 mg | 1,06 € ⁴ | 0,05 € | 0,04 € | 0,97 € | 4 | 0,39 € |
| | Zyklus 1 – 17 (im Bedarfsfall) ³ | | | | | | |
| | 20 TAB á 500 mg | 1,50 € ⁴ | 0,08 € | 0,06 € | 1,36 € | 19 | 1,29 € |
| 10 TAB á 1 000 mg | 1,06 € ⁴ | 0,05 € | 0,04 € | 0,97 € | 19 | 1,84 € | |
| Dexamethason i.v. 20 mg | Zyklus 1 – 2 (regulär) ³ | | | | | | |
| | 10 AMP á 8 mg | 20,35 € ⁴ | 1,77 € | 0,72 € | 17,86 € | 4 | 14,29 € |
| | 10 AMP á 4 mg | 16,89 € ⁴ | 1,77 € | 0,44 € | 14,68 € | 4 | 5,87 € |
| | Zyklus 1 – 17 (im Bedarfsfall) ³ | | | | | | |
| | 10 AMP á 8 mg | 20,35 € ⁴ | 1,77 € | 0,72 € | 17,86 € | 19 | 67,87 € |
| 10 AMP á 4 mg | 16,89 € ⁴ | 1,77 € | 0,44 € | 14,68 € | 19 | 27,89 € | |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg =7,7 mg | Zyklus 1 – 2 (regulär) ³ | | | | | | |
| | 5 ILO á 4 mg | 23,67 € | 1,77 € | 5,58 € | 16,32 € | 4 | 26,11 € |
| | Zyklus 1 – 17 (im Bedarfsfall) ³ | | | | | | |
| 5 ILO á 4 mg | 23,67 € | 1,77 € | 5,58 € | 16,32 € | 19 | 124,03 € | |
| Abkürzungen: TAB = Tabletten; AMP = Ampullen; ILO = 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

³ Die Prämedikation ist für alle Patientinnen und Patienten in Zyklus 1 und 2 erforderlich, für Zyklus 3 und weitere erfolgt die Prämedikation bei Patientinnen und Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS jeglichen Grades aufgetreten ist.

⁴ Festbetrag

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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

Am 22. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mosunetuzumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 4. Oktober 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 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 6. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. September 2022 | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA |
| AG § 35a | 1. November 2022 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. November 2022 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 15. November 2022 29. November 2022 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. Dezember 2022 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 15. Dezember 2022 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken