



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Mosunetuzumab

Vom 15. Dezember 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	1. Rechtsgrundlage	3
2.	2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	3. Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	4. Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
1.	Bewertungsentscheidung	34
2.	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	42
5.2	Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH	75
5.3	Stellungnahme: DGHO, GLA.....	81
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	99

D.	Anlagen	103
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	103

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. 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. 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 folliculärem 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 folliculärem 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 folliculäres 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 erhalten. Bei ca. 21 % der Patientinnen und Patienten wurde eine autologe Stammzelltransplantation und bei ca. 3 % der Patientinnen und Patienten eine CAR-T-

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

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 follikulärem 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)	Behandlungstage/ 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: IKF = 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 Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

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

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. 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. 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



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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 08.02.2023 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juni 2022):

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 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 follikulärem 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:⁵

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)

⁵ 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 € ⁶
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	46,66 € - 221,64 €

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

⁶ 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:

g) Bezeichnung h) der Therapie	a) Art der Leistung	b) Kosten/ c) Einheit	d) Anzahl/ e) Zyklus	f) Anzahl/ g) Patientin bzw. Patient / h) Jahr	i) Kosten/ j) Patientin bzw. Patient / k) Jahr
l) Mosunetuzumab	m) Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	n) 100 €	o) 1 - 3	p) 10 - 19	q) 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 8. Februar 2023
BAnz AT 08.02.2023 B4

Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juni 2022):

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 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. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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 follikulärem 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 follikulärem 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.

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



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 mindestens 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} Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben	90	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (8,9)

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 ^g		
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 (Funktionskalen)		
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)
Neutropenie ^g	90	17 (18,9)
Anämie ^g	90	7 (7,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90	25 (27,8)
Hypophosphatämie	90	15 (16,7)
Hyperglykämie	90	7 (7,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90	15 (16,7)
Untersuchungen	90	15 (16,7)
Alanin-Aminotransferase erhöht ^g	90	5 (5,6)
Neutrophilenzahl verringert ^g	90	7 (7,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit Inzidenz \geq 5 % (SOC, PT)		
Erkrankungen des Immunsystems	90	21 (23,3)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^g	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)	90	
Grad \geq 3		3 (3,3)
SUE		21 (23,3)
Flare-Reaktion	90	
Grad \geq 3		2 (2,2)
SUE		2 (2,2)
Hepatische Ereignisse	90	
Grad \geq 3		6 (6,7)
SUE		1 (1,1)
Infektionen	90	
Grad \geq 3		15 (16,7)
SUE		18 (20,0)
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung	90	
Grad \geq 3		1 (1,1)
SUE		1 (1,1)
Anämie und Hämoglobin verringert	90	
Grad \geq 3		7 (7,8)
SUE		0
DI-CCNAE-Ereignisse ^h	90	
Grad \geq 3		1 (1,1)
SUE		2 (2,2)
Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen	90	
Grad \geq 3		4 (4,4)
SUE		4 (4,4)
Neutropenie	90	
Grad \geq 3		24 (26,7)
SUE		1 (1,1)
Thrombozytopenie	90	
Grad \geq 3		4 (4,4)
SUE		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-Bewertungen 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 bis 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)

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 €

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.



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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Mosunetuzumab zur Behandlung des Follikulären Lymphoms, nach ≥ 2 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Juni 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Mosunetuzumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) - Gemeinsamer



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mosunetuzumab
- **Handelsname:** Lunsumio
- **Therapeutisches Gebiet:** Follikuläres Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-825)

Modul 1

(PDF 746,51 kB)

Modul 2

(PDF 669,57 kB)

Modul 3A

(PDF 1,15 MB)

Modul 4A

(PDF 2,78 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 19,84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) - Gemeinsc

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 765,36 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 299,58 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.11.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.10.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mosunetuzumab - 2022-07-01-D-825*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.11.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach \geq 2 Vortherapien) - Gemeinsame
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. November 2022 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Mosunetuzumab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	Roche Pharma AG
Gilead Sciences GmbH	Gilead Sciences GmbH
DGHO, GLA	DGHO, GLA
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Hoffmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Dolezal	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Obermeier	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Frau Hoehne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Reimeir	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO, GLA						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Dreyling	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	21.10.2022
Stellungnahme zu	Mosunetuzumab (Lunsumio®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Das folliculäre Lymphom (FL) gilt in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien sowie fortgeschrittenen Behandlungslinien derzeit immer noch als nicht heilbar. Die Mehrheit aller Patient:innen erleidet im Lauf der Erkrankung unter den derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ein Rezidiv (1, 2), für das entsprechend eine Folgetherapie notwendig wird. In Deutschland erkranken jährlich über 3 000 Menschen neu an FL, wovon ca. 450–800 Patient:innen eine Drittlinientherapie benötigen (3, 4). Mit jedem Rezidiv nimmt die Remissionsdauer unter den Folgetherapien sowie die Überlebenszeit der Patient:innen weiter ab (1, 5–8). Insbesondere Patient:innen mit einem Frührezidiv sowie Patient:innen, die gegenüber einer oder mehrerer Vortherapien refraktär sind, weisen eine verschlechterte Prognose auf (1, 6, 9–14). Der Krankheitsverlauf von Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem FL (r/r FL) ist folglich geprägt von immer kürzer werdenden Remissionsphasen. Mit jeder weiteren Therapielinie nimmt die Therapielast, bedingt durch die belastenden Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der häufig zum Einsatz kommenden Chemotherapie, zu. Für die meist stark vorbehandelten Patient:innen mit r/r FL besteht demnach ein erhöhter Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapien.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem volllängen humanisierten bispezifischen anti-CD3/CD20-Antikörper Mosunetuzumab (Lunsumio®) steht Patient:innen mit r/r FL ein neuer Therapieansatz zur Verfügung, der erstmalig in dieser Indikation Anwendung findet. Die Studienpopulation der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie GO29781 schließt einen hohen Anteil an mehrfach vorbehandelten Patient:innen ein, deren bisheriger Krankheitsverlauf mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Unter der Therapie mit Mosunetuzumab konnten insgesamt hohe Ansprechraten, lange Ansprechdauern und damit einhergehend stabile Remissionen bei gleichbleibender Lebensqualität erzielt werden. Die chemotherapiefreie Monotherapie zeigte ein günstiges Verträglichkeitsprofil mit im Rahmen der T-Zell-vermittelten Therapien bekannten und in der Versorgung gut beherrschbaren Nebenwirkungen. Das zeitliche Auftreten des überwiegend beobachteten Zytokin-Freisetzungssyndroms ist gut vorhersagbar und nahezu ausschließlich auf den ersten Behandlungszyklus beschränkt (15, 16). Die Ausprägung war ebenfalls nahezu ausschließlich von milder bis moderater Stärke (15). Zudem ist die Therapiedauer mit Mosunetuzumab begrenzt (in der Zulassungsstudie GO29781 wurden im Median 8 Zyklen bzw. im Mittel 8,2 Zyklen gegeben (16, 17)) und die Behandlung kann als ambulante Therapie auch außerhalb von spezialisierten Zentren erfolgen, was mit einer geringeren Belastung für die Patient:innen einhergeht.</p> <p>Mit Mosunetuzumab kann somit schwerst vorerkrankten Patient:innen, bei denen es bereits wiederholt zum Therapieversagen bzw. zu Rezidiven kam, eine gut verträgliche Therapiemöglichkeit angeboten werden.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiterhin können ein Durchbrechen der Therapierefraktärität sowie lange rezidivfreie und damit verbundene therapiefreie Intervalle erreicht werden.</p> <p>Im Dossier werden die Daten des Datenschnitts vom 03.01.2022 dargestellt. Dieser Datenschnitt wurde für die Ableitung des Zusatznutzens gewählt, da hier durch die längste Nachbeobachtungsphase die meisten Daten gewonnen werden konnten. Letzteres ist besonders relevant für Daten zum Gesamtüberleben und zu PROs.</p> <p>Die Daten dieses aktuellen Datenschnitts werden im Dossier vollumfänglich und gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung korrekt analysiert und dargestellt.</p> <p>In Übereinstimmung mit dem G-BA sehen wir eine weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse des im Dossier dargestellten, aktuellen Datenschnitts vom 03.01.2022 mit denen des vorangegangenen Datenschnitts vom 27.08.2021. Während für den früheren Datenschnitt ein Studienbericht vorliegt, überwiegt aus unserer Sicht der Vorteil aktuellerer Daten für den späteren Datenschnitt. Für den Datenschnitt vom 03.01.2022 war planmäßig kein Studienbericht vorgesehen.</p> <p>Zur Darstellung der Konsistenz über die Datenschnitte werden in dieser Stellungnahme die vom G-BA adressierten Fragen bezüglich der Operationalisierung einzelner Analysen für das eingereichte Nutzendossier erläutert sowie Darstellungen des Studienverlaufs für den dort präsentierten Datenschnitt nachgereicht.</p> <p>Zusätzlich werden im Anhang dieser Stellungnahme einzelne Analysen</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des früheren Datenschnitts vom 27.08.2021 ergänzt, um die Konsistenz und Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Datenschnitte aufzuzeigen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich, dass die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS über die Datenschnitte vom 27.08.2021 und 03.01.2022 identisch sind und die Rücklaufquoten sowie die Follow-Up-Zeiten über beide Datenschnitte hinweg kongruent sind. Die Daten der beiden Datenschnitte vom 27.08.2021 und 03.01.2022 sind konsistent und sind, wie vom G-BA in der Nutzenbewertung bereits angenommen, übereinstimmend. Die Daten können daher für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 23, Zeile 41-46	<p>PRO</p> <p><u>Anmerkung des G-BA:</u> <i>„Entsprechend des Studienprotokolls wurde der gesamte EORTC QLQ-C30 erhoben. In die Auswertung zum Datenschnitt vom 27. August 2021 gingen jedoch nur die Skalen Fatigue und physische Funktion ein. Da aufgrund der post hoc durchgeführten selektiven Auswahl von lediglich 2 Skalen keine umfassende Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik gewährleistet ist, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Mosunetuzumab keine Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 herangezogen.“</i></p> <p><u>Anmerkung Roche Pharma AG:</u> Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein krebspezifisches Instrument zur Erhebung tumorspezifischer Symptome sowie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen. Für den Datenschnitt vom 03.01.2022 wurden die Skalen des EORTC QLQ-C30 vollumfänglich im Dossier dargestellt. Die Darstellung des Datenschnitts vom 27.08.2022 im Studienbericht erfolgte gemäß statistischem</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analyseplan und beschränkt sich auf Fatigue zur Erhebung der tumorspezifischen Symptomatik und der physischen Funktion zur Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Um die tumorspezifischen Symptome sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität neben dem aktuellen Datenschnitt vom 03.01.2022 auch für den Datenschnitt vom 27.08.2022 vollständig abzubilden, werden im Folgenden alle Skalen dargestellt.</p> <p>Die nachfolgend in dieser Stellungnahme präsentierten Ergebnisse auf Basis des Datenschnitts vom 27.08.2021 unterstreichen die Konsistenz zu den bereits im Dossier präsentierten Ergebnissen des Datenschnitts vom 03.01.2022. Die Vergleichbarkeit der Daten wurde vom G-BA bereits in der Nutzenbewertung bestätigt.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik; 15-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Punkte Zunahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt vom 27.08.2021; PRO-Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Domäne</th> <th>Analysepopulation N</th> <th>Patient:innen mit Ereignis n (%)</th> <th>Median in Monaten [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>82</td> <td>42 (51,2)</td> <td>6,4 [2,2; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>80</td> <td>0 (0,0)</td> <td>n.e. [n.e.; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Schlafstörungen</td> <td>82</td> <td>0 (0,0)</td> <td>n.e. [n.e.; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>82</td> <td>36 (43,9)</td> <td>9,1 [3,3; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td>81</td> <td>0 (0,0)</td> <td>n.e. [n.e.; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> <td>82</td> <td>23 (28,0)</td> <td>n.e. [11,1; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Appetitverlust</td> <td>82</td> <td>0 (0,0)</td> <td>n.e. [n.e.; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Obstipation</td> <td>81</td> <td>0 (0,0)</td> <td>n.e. [n.e.; n.e.]</td> </tr> </tbody> </table>	Domäne	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Schmerzen	82	42 (51,2)	6,4 [2,2; n.e.]	Dyspnoe	80	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	Schlafstörungen	82	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	Fatigue	82	36 (43,9)	9,1 [3,3; n.e.]	Diarrhoe	81	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	Übelkeit und Erbrechen	82	23 (28,0)	n.e. [11,1; n.e.]	Appetitverlust	82	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	Obstipation	81	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	
Domäne	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]																																			
Schmerzen	82	42 (51,2)	6,4 [2,2; n.e.]																																			
Dyspnoe	80	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]																																			
Schlafstörungen	82	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]																																			
Fatigue	82	36 (43,9)	9,1 [3,3; n.e.]																																			
Diarrhoe	81	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]																																			
Übelkeit und Erbrechen	82	23 (28,0)	n.e. [11,1; n.e.]																																			
Appetitverlust	82	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]																																			
Obstipation	81	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]																																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="286 528 1200 683" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie, n.e.: nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: (18)</p> </div> <p>In den Domänen Fatigue (43,9 %), Schmerzen (51,2 %) und Übelkeit und Erbrechen (28,0 %) wurden bei einem Teil der Patient:innen relevante Verschlechterungen im Laufe der Studie beobachtet. Diese Ergebnisse decken sich mit den im Dossier dargestellten Ergebnissen des Datenschnitts vom 03.01.2022.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 15-Punkte Abnahme im Vergleich zur Baseline (Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt vom 27.08.2021; PRO-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Domäne</th> <th>Analysepopulation N</th> <th>Patient:innen mit Ereignis n (%)</th> <th>Median in Monaten [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</td> <td>68</td> <td>31 (45,6)</td> <td>n.e. [3,5; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Körperliche Funktion</td> <td>82</td> <td>21 (25,6)</td> <td>n.e. [8,3; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Rollenfunktion</td> <td>82</td> <td>48 (58,5)</td> <td>3,5 [1,0; 5,7]</td> </tr> <tr> <td>Emotionale Funktion</td> <td>80</td> <td>27 (33,8)</td> <td>12,0 [6,4; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Kognitive Funktion</td> <td>80</td> <td>43 (53,8)</td> <td>5,1 [2,1; n.e.]</td> </tr> <tr> <td>Soziale Funktion</td> <td>80</td> <td>42 (52,5)</td> <td>5,6 [1,0; n.e.]</td> </tr> </tbody> </table>	Domäne	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	68	31 (45,6)	n.e. [3,5; n.e.]	Körperliche Funktion	82	21 (25,6)	n.e. [8,3; n.e.]	Rollenfunktion	82	48 (58,5)	3,5 [1,0; 5,7]	Emotionale Funktion	80	27 (33,8)	12,0 [6,4; n.e.]	Kognitive Funktion	80	43 (53,8)	5,1 [2,1; n.e.]	Soziale Funktion	80	42 (52,5)	5,6 [1,0; n.e.]	
Domäne	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]																											
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	68	31 (45,6)	n.e. [3,5; n.e.]																											
Körperliche Funktion	82	21 (25,6)	n.e. [8,3; n.e.]																											
Rollenfunktion	82	48 (58,5)	3,5 [1,0; 5,7]																											
Emotionale Funktion	80	27 (33,8)	12,0 [6,4; n.e.]																											
Kognitive Funktion	80	43 (53,8)	5,1 [2,1; n.e.]																											
Soziale Funktion	80	42 (52,5)	5,6 [1,0; n.e.]																											

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="286 528 1249 687" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: (18)</p> </div> <p>In den Domänen Rollenfunktion (58,5 %), Kognitive Funktion (53,8 %) und Soziale Funktion (52,5 %) erfuhren jeweils etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen im Laufe der Studie eine relevante Verschlechterung. In den anderen Domänen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine Verschlechterung jeweils bei weniger als der Hälfte der Patient:innen. Diese Ergebnisse sind identisch mit den im Dossier dargestellten Ergebnissen des Datenschnitts vom 03.01.2022.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 sowohl im Bereich tumorspezifische Symptomatik als auch in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind über die Datenschnitte vom 27.08.21 und 03.01.22 identisch und können für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie GO29781 anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie GO29781 mit dem Fragebogen FACT-LymS und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bezüglich der Symptomskalen legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier 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. Bezüglich der Funktionsskalen 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.</p> <p>Diese selektive Auswertung nur einer Symptomskala bzw. Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische zu allen Symptom- bzw. 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</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Baseline für alle Symptom- bzw. Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden für den Datenschnitt vom 27. August 2021 nicht eingereicht.</p> <p>Somit sind die vorgelegten Daten zu den Symptom- bzw. 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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 23, Zeile 3- 9	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u> <i>„Anders als im Datenschnitt vom 27. August 2021 (und 15. März 2021) fehlen aktuelle Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation, Anzahl der Therapiezyklen und Begleittherapie. Zum Teil ist die Operationalisierung bestimmter, für die Nutzenbewertung relevanter Angaben unklar und weicht augenscheinlich vom Vorgehen aus den vorherigen Datenschnitten ab. So widersprechen sich z. B. die Angaben zur Follow-up-Zeit (Zeit in der Studie) und die Angaben zu Rücklaufquoten von PRO-Fragebögen aus dem Datenschnitt vom 03. Januar 2022 mit den Angaben aus den früheren Datenschnitten.“</i></p> <p><u>Anmerkung Roche Pharma AG:</u> Follow-Up-Zeit (Zeit in der Studie) Die Follow-Up-Zeit wurde im Dossier operationalisiert als die Zeit von Studienstart (Einschlussdatum) bis Studienende, Versterbe-Datum oder Datum des Datenschnitts (was zuerst eintrat). Demgegenüber steht die Präsentation der „Time on study“ im Studienbericht, die basierend auf dem Datum der ersten Dosierung berechnet wurde und sich demzufolge von der im Dossier berechneten Dauer aufgrund des unterschiedlichen Startpunktes unterscheidet. In einer neu durchgeführten Analyse für diese Stellungnahme wurde die „Time on study“ analog zum Vorgehen im Studienbericht für den Datenschnitt vom 03.01.2022 berechnet.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Darüber hinaus werden die Ergebnisse weiterer Analysen zur Exposition mit der Studienmedikation und der Anzahl der Therapiezyklen für diesen Datenschnitt dargestellt.</p> <p>Die nachfolgende Tabelle zeigt Daten zur Exposition und Beobachtungsdauer für den im Dossier dargestellten Datenschnitt vom 03.01.2022. Angaben zu Begleittherapien der Patient:innen zu diesem Datenschnitt sind in der Zusatzauswertung zur Stellungnahme dargestellt (18).</p> <p>Die Daten aus den Datenschnitten vom 27.08.2021 und 03.01.2022 zeigen bezüglich Exposition und Zeit in der Studie konsistente Ergebnisse.</p> <p>Tabelle 3: Exposition und Zeit in der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt vom 03.01.2022; Effektivitätspopulation)</p> <table border="1" data-bbox="286 1114 1088 1398"> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Anzahl verabreichter Dosierungen</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>10,3 (4,1)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	N	90	Anzahl verabreichter Dosierungen		n	90	Mittelwert (SD)	10,3 (4,1)	Median	10	
N	90											
Anzahl verabreichter Dosierungen												
n	90											
Mittelwert (SD)	10,3 (4,1)											
Median	10											

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<table border="1"> <tr> <td>Min-Max</td> <td>1–19</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Kumulative Dosis (mg)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>303,6 (128,3)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>303</td> </tr> <tr> <td>Min-Max</td> <td>1 - 573</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Anzahl Behandlungszyklen</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>8,2 (4,0)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Min-Max</td> <td>1–17</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Behandlungsdauer (Tage)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>162,8 (87,0)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>150</td> </tr> </table>	Min-Max	1–19	Kumulative Dosis (mg)		n	90	Mittelwert (SD)	303,6 (128,3)	Median	303	Min-Max	1 - 573	Anzahl Behandlungszyklen		n	90	Mittelwert (SD)	8,2 (4,0)	Median	8	Min-Max	1–17	Behandlungsdauer (Tage)		n	90	Mittelwert (SD)	162,8 (87,0)	Median	150	
Min-Max	1–19																															
Kumulative Dosis (mg)																																
n	90																															
Mittelwert (SD)	303,6 (128,3)																															
Median	303																															
Min-Max	1 - 573																															
Anzahl Behandlungszyklen																																
n	90																															
Mittelwert (SD)	8,2 (4,0)																															
Median	8																															
Min-Max	1–17																															
Behandlungsdauer (Tage)																																
n	90																															
Mittelwert (SD)	162,8 (87,0)																															
Median	150																															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<table border="1" data-bbox="286 528 1088 924"> <tr> <td>Min-Max</td> <td>1–366</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zeit in der Studie (Tage)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>663,1 (210,5)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>685</td> </tr> <tr> <td>Min-Max</td> <td>60–966</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Quelle: (18)</td> </tr> </table> <p>Rücklaufquoten: Die Auswertungen der PRO-Fragebögen mittels Kaplan-Meier- und MMRM-Analysen wurden für das Dossier in der jeweiligen PRO-Population durchgeführt. Aus dieser Population wurden Patient:innen ausgeschlossen, für die nicht mindestens je ein Wert zu Baseline und im späteren Verlauf dokumentiert war. Für die Berechnung der Rücklaufquote sollten jedoch alle eingegangenen Fragebögen berücksichtigt werden. Daher wurden die Rücklaufquoten, analog zum akzeptierten Vorgehen in anderen Dossiers, basierend auf der Effektivitätspopulation berechnet (19–21).</p>	Min-Max	1–366	Zeit in der Studie (Tage)		n	90	Mittelwert (SD)	663,1 (210,5)	Median	685	Min-Max	60–966	Quelle: (18)		
Min-Max	1–366															
Zeit in der Studie (Tage)																
n	90															
Mittelwert (SD)	663,1 (210,5)															
Median	685															
Min-Max	60–966															
Quelle: (18)																

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Quoten wurden basierend auf der zum jeweiligen Zeitpunkt tatsächlich vorhandenen Anzahl an Patient:innen in der Studie berechnet, wodurch eine realistische Einschätzung des Rücklaufs möglich ist.</p> <p>Bei Fragebögen, die aus mehreren Sub-Skalen bestehen (EORTC QLQ-C30 Symptomatik und EORTC QLQ-C30 Lebensqualität), wurde im Sinne eines konservativen Vorgehens ein minimaler Wert aus allen Rücklaufquoten der eingeschlossenen Sub-Skalen berechnet.</p> <p>Im Anhang dieser Stellungnahme sind die nach dieser Methodik berechneten Rücklaufquoten aller verwendeten Skalen für den vom G-BA in der Nutzenbewertung zitierten Datenschnitt vom 27.08.2021 dargestellt. Die Ergebnisse sind beinahe identisch zu denen, die im Rahmen des Dossiers für den Datenschnitt vom 03.01.2022 eingereicht wurden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Berechnung der Follow-Up Zeit und der Rücklaufquoten im Datenschnitt vom 03.01.2022 ist transparent und entspricht dem korrekten Vorgehen. Der Datenschnitt kann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p>
Seite 20, Zeile 13-16	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u> <i>„Die Validität des Instruments FACT-LymS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und das Instrument wird im zugrunde liegenden AWG als valide eingeschätzt. Die im Datenschnitt vom 27. August 2021 angewandte Responderschwelle von 3 Punkten liegt unterhalb von 15% der Skalenspannweite und wird daher nicht berücksichtigt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p><u>Anmerkung Roche Pharma AG:</u></p> <p>Der FACT-LymS ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von an NHL erkrankten Patient:innen (22–24). Die Operationalisierung des Endpunktes FACT-LymS wird vom G-BA als nachvollziehbar bewertet, lediglich aufgrund der im Datenschnitt vom 27.08.2021 verwendeten Responderschwelle unterhalb von 15 % wird dieser Endpunkt nicht berücksichtigt. Für den im Dossier dargestellten Datenschnitt vom 03.01.2022 wurde eine Responderschwelle von 9 Punkten angewandt, welche 15 % der Skalenspannweite entspricht. Die nachfolgend in dieser Stellungnahme präsentierten Ergebnisse auf Basis des Datenschnitts vom 27.08.2021 mit einer Responderschwelle von 9 Punkten sind identisch mit den im Dossier dargestellten Ergebnissen des Datenschnitts vom 03.01.2022.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 9-Punkte Abnahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt vom 27.08.2021; PRO -Population)</p> <table border="1" data-bbox="286 1233 1167 1358"> <thead> <tr> <th>Analysepopulation</th> <th>Patient:innen mit Ereignis</th> <th>Median</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>n (%)</td> <td>[95 %-KI]</td> </tr> </tbody> </table>	Analysepopulation	Patient:innen mit Ereignis	Median	N	n (%)	[95 %-KI]	
Analysepopulation	Patient:innen mit Ereignis	Median						
N	n (%)	[95 %-KI]						

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="286 528 1167 759"> <tr> <td data-bbox="286 528 562 603">81</td> <td data-bbox="562 528 846 603">14 (17,3)</td> <td data-bbox="846 528 1167 603">n.e. [n.e.; n.e.]</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 603 1167 759"> KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e. nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: (18) </td> </tr> </table> <p data-bbox="286 831 1256 1007">Eine relevante Verschlechterung in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-LymS wurde für 17,3 % der Patient:innen beobachtet. Die Verlaufskurve der Mittelwerte zeigt ein in etwa gleichbleibendes Niveau der Lebensqualität mit einer moderaten Verbesserung bis einschließlich Zyklus 6.</p> <p data-bbox="286 1023 640 1054"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p data-bbox="286 1070 1182 1142">Der Endpunkt FACT-LymS kann für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	81	14 (17,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e. nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: (18)			<p data-bbox="1279 1102 2085 1391">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-</p>
81	14 (17,3)	n.e. [n.e.; n.e.]						
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e. nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: (18)								

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Wert vorlagen. Daten, die nach Beendigung der Mosunetuzumab-Therapie erhoben wurden, wurden in die Auswertung nicht einbezogen.</p> <p>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.</p> <p>In der vorliegenden Bewertung werden daher die mittleren Veränderungen zur Baseline bis Zyklus 6 dargestellt. Aufgrund</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum FACT-LymS nicht möglich.
Seite 36, Zeile 7- 13	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p><i>„Die Studienteilnehmenden in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 waren im Median 60 Jahre alt und die Diagnosestellung lag etwa 7 Jahre zurück. Das Alter bei Diagnosestellung liegt nach Angaben der S3-Leitlinie zum follikulären Lymphom im Durchschnitt bei > 60 Jahren [5]. Die Studienpopulation ist daher vermutlich jünger und in Bezug auf kardiovaskuläre, pulmonale, renale und hepatische Vorerkrankungen gesünder als die zu erwartende Population im Versorgungsalltag für die zugrunde liegende Zulassung der Drittlinentherapie.“</i></p> <p><u>Anmerkung Roche Pharma AG:</u></p> <p>Bei der Studienpopulation handelt es sich um stark vorbehandelte Patient:innen mit einem hohen prognostischen Risikoprofil. Dies drückt sich durch einen hohen Anteil an Patient:innen mit Rezidiv < 24 Monate unter Erstlinientherapie und refraktären Verläufen aus. Diese Patient:innen haben einen hohen therapeutischen Bedarf. Das durchschnittliche Alter der Patient:innen liegt nur geringfügig unter dem Durchschnittsalter, welches in Leitlinien mit einer breiten Altersspanne genannt wird (25). Das Alter stellt in der Behandlung von Patient:innen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit r/r FL nur einen der prognostischen Faktoren dar. Das Patientenkollektiv der Studie entspricht des Weiteren auch in anderen allgemeinen Charakteristika als auch krankheitsspezifischen Kriterien dem deutschen Versorgungskontext. Aus diesem Grund ist nicht von einem wesentlichen bzw. relevanten Unterschied auszugehen, welcher entscheidenden Einfluss auf die Daten hat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Patient:innen der vorgelegten Studie stellen ein repräsentatives Patientenkollektiv für Patient:innen mit r/r FL mit mindestens zwei vorherigen Therapielinien dar.</p>	<p>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 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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 23, Zeile 11-17	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u> <i>„Des Weiteren ist die Operationalisierung des Endpunkts UE im Datenschnitt vom 03. Januar 2022 nicht vollständig nachvollziehbar. In der Analyse der UE wurden nach Angaben des pU Ereignisse ausgeschlossen, die auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Progression). Ob und welche weiteren Ereignisse ausgeschlossen wurden, ist unklar und eine zusätzliche Analyse sämtlicher Ereignisse analog zu den vorherigen Datenschnitten wurde nicht vorgelegt.“</i></p> <p><u>Anmerkung Roche Pharma AG:</u> Gemäß G-BA Modulvorlage (Kapitel 4.3.1.3.1) sollen, sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Da gemäß Studienprotokoll bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse die erkrankungsbezogenen Ereignisse nicht berücksichtigt wurden, wurde auf die Darstellung weiterer Analysen verzichtet. Um welche Ereignisse es sich dabei handelt, wurde eindeutig definiert, da diese Ereignisse laut Studienprotokoll auf Basis der “Revised Response</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Criteria for Malignant Lymphoma criteria for NHL" festgelegt wurden.</p> <p>Im Rahmen der Studie wurde, trotz der o.g. Einschränkung des Studienprotokolls, ein erkrankungsbezogenes Ereignis als unerwünschtes Ereignis berichtet („Malignant neoplasm progression“, Grad 5). Im Rahmen der Darstellung der Grad 5 Ereignisse wurde dieses Ereignis in einer gesonderten Tabelle in Anhang 4-G des Nutzendossiers mit dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Mosunetuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*; 184(5):753–9, 2019. doi: 10.1111/bjh.15708.
2. Rodgers TD, Barr PM. Management of relapsed follicular lymphoma. *Ann Lymphoma*; 5:14, 2021. doi: 10.21037/aol-21-1.
3. Roche Pharma AG. Epidemiologisches Modell Mosunetuzumab; 2022.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom: Inzidenz - Rohe Rate; 21.12.2021.
5. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.*; 10(7):74, 2020. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z.
6. Link BK, Day B-M, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol*; 184(4):660–3, 2019. doi: 10.1111/bjh.15149.
7. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, Gastinne T, Mahé B, Dubruille V et al. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol*; 99(7):1595–604, 2020. doi: 10.1007/s00277-020-04025-2.
8. Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR et al. Benchmark of Progression Free Survival for Multiple Lines of Therapy in Follicular Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *Blood*; 128(22):2955, 2016. doi: 10.1182/blood.V128.22.2955.2955.
9. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*; 33(23):2516–22, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
10. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster H, Hiddemann W et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in FL from 5,225 Patients on 13 Clinical Trials. *Blood*; 139(11):1684–93, 2021. doi: 10.1182/blood.2020010263.
11. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. *Oncol Ther*; 9(2):329–46, 2021. doi: 10.1007/s40487-021-00161-5.

12. Bachy E, Cerhan JR, Salles G. Early progression of disease in follicular lymphoma is a robust correlate but not a surrogate for overall survival. *Blood Adv*; 5(6):1729–32, 2021. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003797.
13. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*; 24(6):1172–9, 2018. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.022.
14. Hanif A, Khan S, Torka P, Attwood K, Hernandez-Ilizaliturri FJ. Outcomes of Follicular Lymphoma (FL) with Early Progression (EP): Does Choice of Second Line Therapy Impact the Course of Disease? *Blood*; 132(Supplement 1):4156, 2018. doi: 10.1182/blood-2018-99-117908.
15. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*; 23(8):1055–65, 2022. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7.
16. Roche Registration GmbH. Fachinformation Lunsumio®: Stand: Juni 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023719> [aufgerufen am: 18.10.2022].
17. Roche Pharma AG. Summary of Study Drug Exposure, Mosunetuzumab, Initial Treatment with Mosunetuzumab, 3L + FL Patients, Group B (with B1-B6 combined), Safety-Evaluable Patients (Protocol: GO29781): Data Cutoff Date - 27. August 2021; 2021.
18. Roche Pharma AG. Zusatzanalysen GO29781: [Data on file]; 2022.
19. Novartis Pharma GmbH. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Migräne-Prophylaxe): 2021-05-01-D-669; 2021.
20. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %): 2022-04-01-D-799; 2022.
21. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason): 2021-07-01-D-708; 2021.
22. Cella D, Webster K, Cashy J, Kutikova L, Burgess MF, Lin BK et al. Development of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma Clinical Research: The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-Lym). *Blood*; 106(11):750, 2005. doi: 10.1182/blood.V106.11.750.750.
23. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma*; 2013:1–9, 2013. doi: 10.1155/2013/147176.
24. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate

across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*; 9(1):106, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-106.

25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W et al. Follikuläres Lymphom - Stand März 2022: Stand: März 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 20.04.2022].

Anhang

Tabelle 5: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 27.08.2021 – Effektivitätspopulation

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	92,2
Zyklus 2 Tag 1	87	93,1
Zyklus 4 Tag 1	81	92,6
Zyklus 6 Tag 1	71	94,4
Zyklus 8 Tag 1	69	87,0
Zyklus 10 Tag 1	15	86,7
Zyklus 12 Tag 1	13	84,6
Zyklus 14 Tag 1	12	91,7
Zyklus 16 Tag 1	11	63,6

N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
Quelle: (18)

Tabelle 6: Rücklaufquote für EQ-5D VAS Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 27.08.2021 – Effektivitätspopulation

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	90,0
Zyklus 2 Tag 1	87	89,7
Zyklus 4 Tag 1	81	91,4
Zyklus 6 Tag 1	71	91,5
Zyklus 8 Tag 1	69	88,4
Zyklus 10 Tag 1	15	86,7
Zyklus 12 Tag 1	13	84,6
Zyklus 14 Tag 1	12	91,7
Zyklus 16 Tag 1	11	72,7

N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
Quelle: (18)

Tabelle 7: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 27.08.2021 – Effektivitätspopulation

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	80,0

Zyklus 2 Tag 1	87	73,6
Zyklus 4 Tag 1	81	70,4
Zyklus 6 Tag 1	71	76,1
Zyklus 8 Tag 1	69	72,5
Zyklus 10 Tag 1	15	60,0
Zyklus 12 Tag 1	13	69,2
Zyklus 14 Tag 1	12	66,7
Zyklus 16 Tag 1	11	54,5
N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N Quelle: (18)		

Tabelle 8: Rücklaufquoten für FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 27.08.2021 – Effektivitätspopulation

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	93,3
Zyklus 2 Tag 1	87	90,8
Zyklus 4 Tag 1	81	95,1
Zyklus 6 Tag 1	71	95,8
Zyklus 8 Tag 1	69	91,3
Zyklus 10 Tag 1	15	86,7
Zyklus 12 Tag 1	13	84,6
Zyklus 14 Tag 1	12	91,7
Zyklus 16 Tag 1	11	72,7
N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N Quelle: (18)		

Tabelle 9: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 03.01.2022 – PRO-Population

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	88,9
Zyklus 2 Tag 1	87	89,7
Zyklus 4 Tag 1	81	88,9
Zyklus 6 Tag 1	71	87,3
Zyklus 8 Tag 1	69	79,7
Zyklus 10 Tag 1	15	86,7

Zyklus 12 Tag 1	13	84,6
Zyklus 14 Tag 1	12	91,7
Zyklus 16 Tag 1	11	63,6
N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N Quelle: (18)		

Tabelle 10: Rücklaufquote für EQ-5D VAS Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 03.01.2022 – PRO-Population

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	86,7
Zyklus 2 Tag 1	87	82,8
Zyklus 4 Tag 1	81	84,0
Zyklus 6 Tag 1	71	81,7
Zyklus 8 Tag 1	69	79,7
Zyklus 10 Tag 1	15	86,7
Zyklus 12 Tag 1	13	84,6
Zyklus 14 Tag 1	12	91,7
Zyklus 16 Tag 1	11	72,7
N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N Quelle: (18)		

Tabelle 11: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 03.01.2022 – PRO-Population

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	75,6
Zyklus 2 Tag 1	87	63,2
Zyklus 4 Tag 1	81	59,3
Zyklus 6 Tag 1	71	59,2
Zyklus 8 Tag 1	69	53,6
Zyklus 10 Tag 1	15	46,7
Zyklus 12 Tag 1	13	69,2
Zyklus 14 Tag 1	12	66,7
Zyklus 16 Tag 1	11	54,5
N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N Quelle: (18)		

Tabelle 12: Rücklaufquoten für FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt vom 03.01.2022 – PRO-Population

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	90,0
Zyklus 2 Tag 1	87	88,5
Zyklus 4 Tag 1	81	90,1
Zyklus 6 Tag 1	71	90,1
Zyklus 8 Tag 1	69	85,5
Zyklus 10 Tag 1	15	86,7
Zyklus 12 Tag 1	13	84,6
Zyklus 14 Tag 1	12	91,7
Zyklus 16 Tag 1	11	72,7
N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N Quelle: (18)		

5.2 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	21. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Mosunetuzumab / Lunsumio®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 04.10.2022 die Nutzenbewertung für Mosunetuzumab, Handelsname Lunsumio®, in der folgenden Indikation [1]</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.</i> <p>Gilead Sciences GmbH nimmt nachfolgend Stellung zu folgenden Themen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenrelevanz des Endpunktes „Tumoransprechen“ A. 	
<p>Patientenrelevanz des Endpunktes „Komplettes Ansprechen (CR)“</p> <p>In der Nutzenbewertung steht “es ist unklar, wie viele der in die FL-RP2D-Kohorte eingeschlossenen Personen zu Studienbeginn symptomatisch waren und wie Symptome erfasst und dokumentiert wurden“ [1].</p> <p>Gemäß internationalen und nationalen Leitlinien zur Behandlung des folliculären Lymphoms soll eine Therapie in Abhängigkeit von krankheitsassoziierten Symptomen und Tumorlast eingeleitet werden [2-4]. Es ist deswegen davon auszugehen, dass bei den an der Studie teilnehmenden Zentren eine leitlinienkonforme Indikationsstellung zur Therapie erfolgte.</p> <p>Das Erreichen einer CR nach Ende der Therapie ist für Patienten mit refraktärem/rezidiertem FL ein primäres Therapieziel. Eine Remission ist die Voraussetzung für eine Zeit ohne Therapie und der damit einhergehenden Belastung. Nach Cheson et al. 2007 müssen für das Vorliegen einer CR strenge Kriterien erfüllt sein, darunter das vollständige Verschwinden sämtlicher klinisch nachweisbarer</p>	<p>Der primäre Endpunkt der Studie GO29781 ist die komplette Remission (CR), welche durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRF) bewertet wurde.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitserscheinungen und krankheitsbezogener Symptome [5]. Damit stellt eine CR ein patientenrelevantes Ereignis dar.	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Mosunetuzumab. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5840/2022-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Mosunetuzumab_D-825.pdf. [Zugriff am: 17.10.2022]
2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298-308.
3. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Bartlett NL, Caimi PF, et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(6):650-61.
4. Zoellner A, Herfarth K, Herold M, Klapper W, Skoetz N, Hiddemann W. Clinical Practice Guideline: Follicular Lymphoma—Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(Forthcoming):320-5.
5. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.

5.3 Stellungnahme: DGHO, GLA

Datum	25. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Mosunetuzumab
Stellungnahme von	<i>DGHO, GLA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Mit dem Verfahren zu Mosunetuzumab (Lunsumio®) wird ein weiteres, neues Arzneimittel für die Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem Lymphom bewertet. Mosunetuzumab ist zugelassen für Behandlung von Pat. mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei vorherigen, systemischen Behandlungen. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. • Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer Phase-I/II-Studie mit 90 Pat. vor. Je ein Drittel der eingeschlossenen Pat. hatten mindestens 2, 3 oder >3 systemische Vortherapien erhalten. • Mosunetuzumab führte zu einer Rate kompletter Remissionen von 60% sowie einem medianen progressionsfreien Überleben von 17,9 Monaten. Die Gesamtüberlebensrate nach 2,5 Jahren lag bei etwa 90%. Die Ergebnisse liegen etwa im Bereich von Tisagenlecleucel. • Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse war hoch. Von besonderer klinischer Relevanz ist das initiale Zytokinfreisetzungssyndrom. • Die Mittelwerte der Daten zur Veränderung der Lebensqualität im intraindividuellen Vergleich gegenüber dem Ausgangsbefund zeigen keine deutlichen Veränderungen. <p>Mosunetuzumab ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit rezidiviertem / refraktärem FL nach mindestens zwei Vortherapien. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation werden die folliculären Lymphome in die Grade 1, 2, 3A und 3B unterteilt. Die Grade 1-3A gehören zu den indolenten, der Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten NHL-Erkrankungen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Pat. ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Folliculäre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.</p> <p>Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte bei Pat. mit indolenten Verläufen. Etwa 10-20% der Pat. haben einen aggressiveren Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach initialer Therapie.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei Erstdiagnose erfolgt die Therapie stadienabhängig und in Abhängigkeit vom Therapiebedarf. Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 2%/Jahr.</p> <p>Zurzeit ist im ersten Rezidiv eine Immunchemotherapie gängiger Standard, alternativ steht eine Therapie mit Lenalidomid und Rituximab für 1 Jahr zur Verfügung [5]. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit Ansprechdauer, Ansprechqualität, Art der Primärtherapie und dem Allgemeinzustand des Pat.. Nach zwei oder mehreren Vortherapien bestehen die folgenden Optionen [2, 3, 4]:</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Pat. mit follikulärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrage von 56% erzielt werden. Das mediane erkrankungsfreie Überleben lag bei 11 Monaten. Es handelt sich um eine Dauertherapie, die relativ nebenwirkungsreich ist. Problematisch sind insbesondere protrahiert auftretende Diarrhoen und Infektionen mit atypischen Bakterien und CMV [6]. Im klinischen Alltag spielt von daher der Einsatz eine zunehmend geringere Rolle.- Als Konsolidierung ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eine Option insbesondere bei jüngeren Pat. und frühen Rezidiven innerhalb von 2 Jahren [7]. Zwei retrospektive Analysen des Langzeitverlaufs von Pat. mit frühem Rezidiv deuten auf ein längeres progressionsfreies und Gesamtüberleben hin [8, 9].- Alternativ ist in dieser Situation die einmalige Behandlung mit Radioimmuntherapie (RIT) mit Yttrium-90- Ibritumomab-Tiuxetan zu diskutieren, insbesondere bei Pat. mit Rezidiv unter Rituximab-Erhaltungstherapie [10]. Diese Behandlung wird in Deutschland aber kaum noch durchgeführt und ist aktuell in der flächendeckenden Versorgung nicht verfügbar.- Ebenfalls zugelassen ist ab der dritten Therapielinie das CAR-T-Zellprodukt Tisagenlecleucel und ab der vierten Therapielinie Axicabtagen-Ciloleucel. Für Tisagenlecleucel wurde in der Zulassungsstudie eine Rate kompletter Remissionen von 69,1% und eine progressionsfreie Überlebensrate (PFS) nach 12 Monaten von 70,5% erreicht [11]. Für refraktäre/rezidierte follikuläre Lymphome lag die Gesamtansprechrage und die Rate an kompletten Remissionen mit Axicabtagen-Ciloleucel in der Originalpublikation bei 74% und 92%. Das PFS betrug nach 18 Monaten 64,8%. Dieser Wert bezog sich auf alle Pat., neben Pat. mit follikulärem Lymphom waren auch Pat. mit Marginalzonenlymphom in diese Studie eingeschlossen [12].- In Einzelfällen kann aufgrund des prinzipiell kurativen Ansatzes auch eine allogene Stammzelltransplantation diskutiert werden [7].	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Mosunetuzumab ist ein bispezifischer Anti-CD20/Anti-CD3 IgG1-Antikörper. Mosunetuzumab besteht aus zwei Antigen-bindenden Fragmenten (Fab-Fragmente), die miteinander fusioniert sind. Das eine Fab-Fragment bindet über die spezifische Antigenbindungsstelle an das CD20-Zelloberflächenantigen auf B-Zellen, während das zweite Fab-Fragment an das CD3ε-Zelloberflächenantigen auf T-Zellen bindet. Somit kann Mosunetuzumab gleichzeitig an B-Zellen als auch an T-Zellen binden und damit die T-Zell-Aktivierung initiieren..</p> <p>Mosunetuzumab wird intravenös in dreiwöchentlichen Zyklen appliziert:</p> <p style="padding-left: 40px;">Zyklus 1 Tag 1 (Dosis 1 mg), 8 (Dosis 2 mg) und 15 (Dosis 60 mg)</p> <p style="padding-left: 40px;">Zyklus 2 Tag 1 (Dosis 60 mg)</p> <p style="padding-left: 40px;">ab Zyklus 3 Tag 1 (Dosis 30 mg)</p> <p>Bei Pat., die nach 8 Zyklen Mosunetuzumab eine komplette Remission erreichen, wird die Therapie beendet. Pat., die lediglich eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung erreichen, können insgesamt bis 17 Zyklen erhalten. Somit handelt es sich bei Mosunetuzumab um eine zeitlich begrenzte Therapie.</p> <p>Prämedikation sind intravenöse Kortikosteroide, ein Antihistaminikum und Paracetamol.</p> <p>Daten zur Therapie von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem FL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>							
<p>Tabelle 1: Studien zur Therapie des rezidivierten/refraktären FL mit Mosunetuzumab</p>							
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ³)

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GO29781, Budde [13]	Drittlinie oder später	-	Mosunetuzumab	90	60 ⁶	17,9	n.e. ⁷	
<p>¹ N – Anzahl Pat.; ² CR – komplette Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n.e. – nicht signifikant;</p> <p>Mosunetuzumab wurde im Juni 2022 in der Europäischen Union (EU) unter dem Handelsnamen Lunsumio® zugelassen, von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) erfolgte bisher keine Zulassung.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Mosunetuzumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Primärtherapie, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten. Eine Option ist u. a. die CAR-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel.</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, offene, einarmige Phase-I/II-Studie GO29781. Primärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen vor allem auf dem letzten Datenschnitt vom 3. 1. 2022.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [13].</p> <p>Relevant für die Bewertung der Daten ist die Charakterisierung der Pat., vor allem die Anzahl der Vortherapien.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2 Vortherapien 37,8%</p> <p>3 Vortherapien 31,1%</p> <p>>3 Vortherapien 31,1%</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Lange Überlebenszeit mit guter Lebensqualität sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit FL. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts waren 10 der 90 Pat. verstorben.</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie GO29781 definiert als die Zeit von der ersten Mosunetuzumab-Dosis bis zum Versterben jedweder Ursache.</p> <p>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</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Mosunetuzumab führte zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 17,9 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Mosunetuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Diese Rate lag bei 60%, die Gesamtansprechrage bei 80,0%.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der Studie GO29781 ist die komplette Remission (CR), welche durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRF) bewertet wurde.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem validierten Fragebogen FACT-LymS erhoben. Eine relevante Verschlechterung im intraindividuellen Vergleich gegenüber dem Ausgangsbefund wurde für 17,3 % der Pat. Die Mittelwerte zeigen keine signifikante Veränderung.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der vorliegenden Bewertung werden daher die mittleren Veränderungen zur Baseline bis Zyklus 6 dargestellt. Aufgrund</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum FACT-LymS nicht möglich.
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Mosunetuzumab bei 70%. Die häufigsten, klinisch relevanten Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von >5% waren Neutropenie (27%), Infektionen, Anämie und Hyperglykämie. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom trat bei 44% der Pat. auf, davon im CTCAE Grad 3/4 bei 2% der Pat. Insgesamt war die Therapie gut durchführbar.</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patientinnen und Patienten der bewertungsrelevanten Teilkohorte auf.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Studienmedikation wurde von 4 Patientinnen und Patienten aufgrund von UE abgebrochen.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist umfassend. Er enthält keinen Vorschlag zum Zusatznutzen.</p>	
	<p>4. 5. Bericht des IQWiG</p> <p>Die Zahl der Pat. in Deutschland wird auf 396–719/Jahr geschätzt.</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Mit Mosunetuzumab steht ein weiteres Arzneimittel beim rezidivierten / refraktären, follikulären Lymphom für Pat. zur Verfügung, die mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben. Mosunetuzumab führte in der Zulassungsstudie zu einer Rate kompletter Remissionen von etwa 60%, einem medianen progressionsfreien Überleben von etwa 1,5 Jahren und einer Gesamtüberlebensrate von etwa 90% nach 2,5 Jahren.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im indirekten Vergleich mit anderen Therapieoptionen sind die Ergebnisse beeindruckend. Es ergeben sich jedoch folgende Anmerkungen:</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Das FL ist eine seltene Erkrankung, Mosunetuzumab hat einen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine vergleichenden Daten vorgelegt. Das Vorgehen unterscheidet sich u. a. vom Verfahren zu Tisagenlecleucel, in dem pU die Daten eines indirekten Vergleichs (propensity score analysis) vorgelegt hat.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Primärer Studienendpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Das ist für eine orientierende Phase I/II-Studie angemessen. Die Rate kompletter Remissionen lag bei 60%, ähnlich dem Ergebnis von Tisagenlecleucel. Das mittlere PFS und die mittlere Dauer des Ansprechens lag für die zeitlich begrenzte Therapie bei 17,9 und 22,8 Monaten (sekundäre Endpunkte).</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungsrate ist zwar hoch, aber es handelt sich in erster Linie um Nebenwirkungen im CTCAE Grad 1/2. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>war niedrig wie auch die Rate eines höhergradigen Zytokinfreisetzungssyndroms. Grundsätzlich ist jedoch das initiale Zytokinfreisetzungssyndrom von hoher klinischer Relevanz. Diesem Umstand wird bei allen bispezifischen Antikörpern dadurch Rechnung getragen, dass es eine Aufdosierung über mehrere Wochen gibt. Hier ist auch auf die Verfügbarkeit von Anti-IL6-Antikörpern zu achten.</p> <p>Mosunetuzumab ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem FL.</p>	<p>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.</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 27. August 2021 noch nicht erreicht.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die vorgelegten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 für die Endpunktkategorie Morbidität und Lebensqualität sind nicht verwertbar.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung in allen Endpunktkategorien nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase-I/II-Studie GO29781 zugrunde. Ein adäquater Vergleich liegt nicht vor.</p> <p>Da somit nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:2375-2390, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-01-643569](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/folikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Folikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al.: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:298-308, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008)
5. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
6. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
7. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 98: 1014-1021, 2013. DOI: [10.3324/haematol.2013.084723](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084723)
8. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1172-1179, 2018. DOI:[10.1016/j.bbmt.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.022)
9. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al.: Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1163-1171, 2018. DOI:[10.1016/j.bbmt.2017.12.771](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.771)
10. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al.: Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20:3262-3269, 2002. DOI: [10.1200/JCO.2002.11.017](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.017)
11. Salles GA, Schuster SJ, Dreyling M et al.: Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv*, Aug 16, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022008150](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008150)
12. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
13. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, Aug 23, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	Mosunetuzumab (Lunsumio)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04. Oktober 2022 eine Nutzenbewertung zu Mosunetuzumab (Lunsumio) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Mosunetuzumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Personen mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens 2 vorherige systemische Behandlungen erhalten haben. Die G-BA-Geschäftsstelle stellt die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie dar, berücksichtigt in der Nutzenbewertung jedoch nur die Endpunkte Gesamtüberleben, EQ-5D-5L VAS, FACT-LymS und unerwünschte Ergebnisse. Dabei verweist der G-BA auf Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse, insbesondere wegen der fehlenden Kontrollgruppe. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Berücksichtigung des aktuellen Datenschnitts</p> <p>Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung lag bereits ein zweiter Update-Datenschnitt vom 03. Januar 2022 für Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Eine Berücksichtigung dieser Daten erfolgt dennoch nicht, da keine umfängliche Analyse aller Daten vorliege. Das ist kritisch zu sehen, da grundsätzlich die best verfügbare, und damit auch die aktuellste, Evidenz für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der relevanten Ergebnisse.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Mosunetuzumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2022
von 13.30Uhr bis 14.03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Dolezal

Frau Dr. Hoffmann

Herr Dr. Obermeier

Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V.:**

Herr PD Dr. Scholz

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **German Lymphoma Alliance (GLA):**

Herr Prof. Dr. Buske

Herr Prof. Dr. Dreyling

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH (Gilead):**

Frau Hoehne

Frau Reimeir

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Am Montag ist wieder Anhörungstag. Wir sind jetzt bei der Anhörung Lunsumio, Markteinführung, Bewertung nach § 35a. Wir haben es mit einem Orphan zu tun, angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 4. Oktober dieses Jahres, zu der zum einen Roche Pharma als pharmazeutischer Unternehmer eine Stellungnahme abgegeben hat. Weitere Stellungnahmen wurden von Gilead Sciences als weiterem pharmazeutischem Unternehmer, der DGHO und der GLA als Fachgesellschaften sowie dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma sind Frau Dr. Hoffmann, Frau Dr. Riplinger, Herr Dr. Dolezal und Herr Dr. Obermeier zugeschaltet, für die DGHO ist Herr Professor Wörmann zugeschaltet, während Herr Privatdozent Dr. Scholz abgängig ist. Er kommt vielleicht noch; da mache ich mal ein Fragezeichen dran. Für die GLA sind Herr Professor Dr. Buske und Herr Professor Dr. Dreyling angemeldet; beide fehlen noch. Frau Hoehne von Gilead ist anwesend, nicht aber Frau Reimeir.

(Frau Hoehne (Gilead): Frau Reimeir muss sich leider entschuldigen!)

– Okay, danke schön. Anwesend ist außerdem Herr Dr. Rasch vom vfa. Dann frage ich noch mal: Herr Scholz, PD Scholz? – Nein. Herr Professor Buske? – Professor Dreyling ist auch noch nicht zugegen. – Gut.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und zum markteinzuführenden Wirkstoff zu adressieren. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde gehen. Wer macht das für den pU? – Herr Dolezal, bitte.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Gelegenheit, die für uns zentralen Punkte heute darlegen zu dürfen. Aber bevor ich damit beginne, würde ich gerne meinen Kolleginnen und meinem Kollegen die Möglichkeit geben, sich persönlich bei Ihnen vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Linda, machst du den Anfang?

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Mein Name ist Linda Hoffmann, und ich bin verantwortlich für die Leitung des Dossiers für Mosunetuzumab

Frau Dr. Riplinger (Roche): Mein Name ist Selina Riplinger, und ich bin für die medizinischen Aspekte verantwortlich.

Herr Dr. Obermeier (Roche): Mein Name ist Michael Obermeier, und ich bin für die methodischen Aspekte des Dossiers verantwortlich.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Danke schön. – Kurz zu mir: Mein Name ist Elmar Dolezal, und ich bin Teamleiter im HTA-Bereich bei Roche.

In der heutigen Anhörung sprechen wir über Mosunetuzumab. Mosunetuzumab ist seit wenigen Monaten zugelassen und angezeigt für die Drittlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom. Aber warum ist diese Zulassung überhaupt so relevant? Trotz seiner indolenten Natur gilt das follikuläre Lymphom

in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien derzeit noch als unheilbar. Die Patienten erleiden hier regelhaft Rezidive, wobei die Ansprechrate und die Ansprechdauer von Therapielinie zu Therapielinie abnehmen. Die Therapielast für den Patienten hingegen steigt kontinuierlich an. Wichtig ist es, für diese Patienten mit einer zeitlich begrenzten und gut verträglichen Therapie ein möglichst langes Ansprechen zu erzielen und somit die Lebensqualität aufrechtzuerhalten. Dies gilt insbesondere für sogenannte Hochrisikopatienten.

Hochrisikopatienten zeigten entweder ein Frührezidiv auf die Erstlinienbehandlung oder eine Refraktärität gegenüber einer oder mehreren Folgetherapien und weisen eine schlechte Prognose auf. Für die genannten Patientengruppen ist der Bedarf an einer zeitlich begrenzten, gut verträglichen und gleichzeitig wirksamen Therapie entsprechend hoch, und genau hier knüpft Mosunetuzumab an.

Was heißt das jetzt konkret? Mosunetuzumab ist ein bispezifischer Antikörper, der zur Monotherapie erstmals beim follikulären Lymphom eingesetzt wird. In der die Zulassung begründenden Studie wurden mehrfach vorbehandelte Patienten und zu einem hohen Anteil Hochrisikopatienten eingeschlossen. Die Ergebnisse sind eindrücklich. Insgesamt sprechen über 80 Prozent der Patienten auf die Behandlung mit Mosunetuzumab an. Bei weit über der Hälfte war zudem eine komplette Remission feststellbar. Hier konnte Mosunetuzumab bereits nach acht Zyklen abgesetzt werden. Die Patienten zeigten zudem lange Ansprechdauern.

Die Bedeutung dieser Resultate ist vor allem aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit einem erhöhten prognostischen Risikoprofil in der Zulassungsstudie hervorzuheben. Die gute Wirksamkeit ging dabei mit einer gleichbleibenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Insgesamt zeigte sich ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Als bekanntes Merkmal von T-Zell-vermittelten Therapien traten Meldungen zum Zytokinfreisetzungssyndrom auf. Die beobachteten Ereignisse waren überwiegend von milder bis moderater Ausprägung, auf den ersten Behandlungszyklus beschränkt und alle reversibel.

Für die Zulassungsstudie liegen inzwischen mehrere Datenschnitte vor. Aufgrund des größten Informationsgehalts und der längsten Nachbeobachtungszeit haben wir den aktuellen Datenschnitt von Januar 2022 gewählt, um alle Angaben nach Dossievorlage vorzulegen. Planmäßig war hier kein Studienbericht vorgesehen. Mit der Stellungnahme haben wir zusätzlich ergänzende Analysen zum vorangegangenen Datenschnitt übermittelt. Hierdurch konnten wir die vom G-BA in der Nutzenbewertung bereits erwartete Vergleichbarkeit zwischen beiden Datenschnitten belegen, wodurch sich insgesamt ein sehr konsistentes und günstiges Nutzenprofil von Mosunetuzumab ergibt.

Zusammenfassend ist Mosunetuzumab eine neue und wichtige Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom ab der dritten Therapielinie. Unter einer Monotherapie mit Mosunetuzumab werden mit einer begrenzten Anzahl an Therapiezyklen hohe Ansprechraten mit mehrheitlich kompletten Remissionen sowie lange Ansprechdauern erreicht. Hierdurch wird die Grundlage dafür gelegt, vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom zu einer langen therapiefreien Zeit zu verhelfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dolezal. Sie haben in Ihrer Einleitung meine erste Frage an den pU eigentlich schon beantwortet. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, war der Datenschnitt vom Januar nicht a priori geplant. Gab es da denn anderen Anlass als die Nutzenbewertung, ihn zu machen? Gab es da außerplanmäßig eine Anforderung von der EMA? Das wäre noch eine kleine Frage, die man by the way noch beantworten könnte.

Die andere Frage geht an Herrn Wörmann, der, wie ich das sehe, immer noch der einzige Kliniker ist. – Herr Wörmann, Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass Lunsumio mit Blick auf die Wirksamkeitsendpunkte der hier zugrunde liegenden Studie in der Größenordnung der Ergebnisse zu Tisagenlecleucel liegt. Welchen Stellenwert hat deshalb aus

Ihrer Sicht die jetzt hier in Rede stehende Therapieoption im klinischen Versorgungsalltag derzeit im Vergleich zu den CAR-T-Zellen einerseits und zu den anderen verfügbaren Therapieoptionen andererseits, die zum Teil durch die CAR-T-Zellen überholt sind? Vielleicht können Sie uns dazu eine Einordnung geben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange noch mal ganz vorne an, damit hier keine falschen Zungenschläge aufkommen: Das folliculäre Lymphom ist das häufigste Lymphom. Es ist ein indolentes Lymphom, und bei Patienten, die gut auf die Erstlinientherapie ansprechen, ist heute mit dem folliculären Lymphom eine normale Lebenserwartung zu erzielen. Es ist ein indolentes Lymphom. Ich war an den ersten Studien beteiligt, als die Anti-CD20-Antikörper randomisiert eingeführt wurden, zuerst das Rituximab, dann das Obinutuzumab, und insofern ist das eine „erfreuliche“ Entwicklung der letzten zehn Jahre.

Die Gruppe der Patienten, über die wir hier reden und auch in einem anderen Kontext hier schon einmal diskutiert haben, nämlich bei den CAR-T-Zellen, ist eine Gruppe, die typisch dadurch charakterisiert ist, dass in den ersten 24 Monaten ein Progress stattfindet. Das ist offensichtlich das klinisch relevanteste Merkmal. Molekular kann man das auch noch weiter differenzieren, aber der entscheidende Punkt ist POD24, die wir hier schon mal diskutiert haben, Progression of Disease innerhalb der ersten zwei Jahre. Das ist die Sorgengruppe von Patienten. Ebenfalls sehen wir – das ist jetzt eine andere Abteilung innerhalb des G-BA –, dass offensichtlich PET für diese Patienten relevant ist. Wir sehen, dass diese Patienten auf einmal PET-positive Läsionen entwickeln, und wir nutzen das heute sogar, um zu schauen, ob sie nicht diese Transformation in ein aggressiveres B-Zell-Lymphom haben. – Gut, das ist die Grundlage der jetzigen Diskussion.

Wir reden über eine Subgruppe der Patienten mit folliculärem Lymphom, und da sind klinisch diejenigen mit dem schlechten Ansprechen auf die Therapie herausgesucht worden. Da haben wir eine Reihe von Therapien. Wir hatten hier damals unter anderem Idelalisib diskutiert, sehr nebenwirkungsbelastet, und da ist jetzt eben das Mosunetuzumab mit drin, und das ist schon beeindruckend.

Es ist eben ein Medikament, das off the shelf kommt, dass wir nicht perfekt einen Patienten konditionieren müssen wie bei CAR-T-Zellen, es ist ein bispezifischer Antikörper, sehr hohe Ansprechrate. Meines Erachtens ist das Wichtigste, weswegen es für uns attraktiv ist: Es hat eine hohe Rate kompletter Remission mit einer langen Remissionsdauer ohne Progress, also progressionsfreiem Überleben. Und Sie haben auch gesehen, dass die Überlebensrate insgesamt bei diesen Patienten dann nach zwei oder zweieinhalb Jahren sehr, sehr hoch ist, nämlich bei 90 Prozent lag.

Das betrifft genau Ihre hier gestellte Frage, Herr Hecken: Wie wägen wir dies zurzeit ab? Irgendwann werden wir irgendwann eine Studie brauchen, die randomisierte CAR-T-Zell-Produkte gegen einen bispezifischen Antikörper gibt.

Der große Vorteil ist die Logistik. CAR-T-Zellen sind aufwendig. Inzwischen läuft es besser, initial gab es Probleme in der Versorgungskette; dann wurden die Zellen zwischenzeitlich eingefroren, dann mussten Patienten ein Bridging bekommen, damit sie überhaupt in die Phase kamen, in der man sie wirklich noch auch mit einem hohen Anspruch behandeln konnte. Das ist die Attraktivität eines bispezifischen Antikörpers, den man direkt geben kann, und das Antigen, das hier als Zielantigen da ist, das CD20, ist eben auf allen folliculären Lymphomzellen da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich schaue in die Runde: Wer hat weitere Fragen? – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte genau zu dem Thema noch eine ganz kurze Nachfrage. Wir hatten hier in der Studie relativ junge und auch eher fitte Patienten, also ohne Herz- oder Lungenvorerkrankungen, gute Werte eigentlich, und, wie gesagt, auch um die 60. Also, das

wären unserer Meinung nach doch diejenigen Patienten, die auch für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kämen. Hier würden Sie dann rein aus logistischen Gründen abwägen, oder was sind da dann doch die Hauptkriterien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann noch mal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau die Diskussion führen wir zurzeit gerade bei den Leitlinien. Im Moment haben wir uns für eine Oder-Funktion entschieden. Das heißt, der Kliniker darf das entscheiden. Wir haben keine randomisierte Studie und haben sehr bewusst auch in unserer Stellungnahme, wie Sie gesehen haben, die Remissionsraten hintereinander zitiert. Wir haben auch gesehen, dass wir hier bei den Remissionsraten hinsichtlich Komplettremission bei 70 Prozent liegen; das sind schon sehr hohe Zahlen.

Insgesamt sind die Vergleichskollektive ziemlich ähnlich. Ich hatte sie auch aufgeschlüsselt in der Stellungnahme: Die Patienten, die drei, vier und fünf Vortherapien hatten, machen jeweils ein Drittel aus, genau, wie Sie es sagen. Das sind auch die Patienten, die für CAR-T-Zellen infrage kommen. Der Eindruck ist – aber das hängt sicherlich auch vom CAR-T-Zell-Produkt ab –, dass vielleicht das Zytogen-Freisetzungssyndrom in etwas geringerem Umfang auftritt. Trotzdem nehmen wir das zurzeit sehr ernst. Das heißt, wir selektionieren sicher auch in der Klinik im Moment in der Phase, da wir Erfahrung mit dem Präparat sammeln, für die jüngeren fitten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank; die Frage ist beantwortet. Ich habe direkt zum Nebenwirkungsprofil noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Ludwig: Hier wird bei den Nebenwirkungen hauptsächlich das Zytokinfreisetzungssyndrom in den Vordergrund gestellt. Wenn ich das richtig gesehen habe, wird dazu eine einschleichende Dosierung durchgeführt. Sie bekommen also am Anfang eine sehr niedrige Dosierung von Mosunetuzumab. Ist das ausreichend, um diese Nebenwirkungen in den Griff zu kriegen? In der Studie wurde dieses Zytokinfreisetzungssyndrom ja schon bei einem Viertel der Patienten als schwerwiegend eingestuft. Insofern ist das auch noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Also, ich habe gerade den ersten Patienten behandelt, weil das einer von den jungen Leuten ist – er ist Mitte 40 –, die wir damit begleitet haben. Sie haben gesehen: Die Einstiegsdosis ist ja ganz niedrig. Wir fangen mit 1 mg an; jetzt sind wir bei 30. Also, das ist wirklich eine sehr niedrige Dosis. Das ist etwa so etwas, wie wir die Anti-CD20-Antikörper bei den Patienten mit der riesigen B-Zell-Tumorlast angefangen haben, um das Zytokinfreisetzungssyndrom niedrig zu halten. Ausweislich der Erfahrungen – das sind ja wirklich nur wenige bei uns – scheinen wir damit gut zurechtzukommen.

Wenn Sie mich jetzt ganz persönlich als Arzt fragen, sage ich: Wenn ich bei jemandem mit 1 mg angefangen hätte und er darunter massiv reagiert hätte, dann wäre meine zweite Dosis wieder 1 mg.

Das Zytokinfreisetzungssyndrom korreliert direkt mit der Tumorzellmasse. Deswegen ist es am Anfang, und zwar kontraintuitiv gegenüber dem, was wir sonst an Nebenwirkungen haben, diese im Verlauf einer Therapie zunehmen. Ansonsten nehmen ja die Nebenwirkungen mit zunehmenden Zyklen zu. Das Zytokinfreisetzungssyndrom ist genau andersherum laufend: Je mehr Tumormasse aktiv da ist, umso stärker ausgeprägt ist das Zytokinfreisetzungssyndrom, weil mehr Zellen da sind, mit denen akut diese Immunreaktion stattfindet. Deswegen: Je weiter wir in die Therapie hineinkommen, umso geringer ist das Risiko für ein Zytokinfreisetzungssyndrom, weil weniger Tumorlast da ist. Deswegen ist es ganz richtig, mit der ganz niedrigen Dosis, der Probedosis, anzufangen, das zu managen und dann zu entscheiden: Mache ich die zweite Dosis genauso, wie es auf Beipackzetteln inzwischen drinsteht, nämlich

mit der Erhöhung, oder mache ich dasselbe noch einmal? Das können wir uns bei den Patienten mit follikulärem Lymphom in der Regel auch leisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, okay?

Frau Dr. Ludwig: Ja, die Frage ist beantwortet. Wenn sonst keiner fragt, würde ich einfach weiterfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, machen Sie.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch eine Frage, auch an Herrn Wörmann; wenn sonst kein Kliniker da ist, frage ich ihn einfach. Es geht noch einmal um die Symptome, die für Sie wichtig sind, um eine Therapiebedürftigkeit festzustellen. Wir hatten jetzt hier eine große Tumormasse, also Bulky Disease oder FLIPI-Score – das hatten wir auch schon bei Tisagenlecleucel diskutiert – oder auch LDH-Wert, Tumorstadium. Was sind für Sie die wichtigsten Symptome für die Therapiebedürftigkeit auch in diesem fortgeschrittenen Stadium?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zwei Sachen noch obendrauf setzen wollen. Das eine ist der Progress der Erkrankung, und zwar die Dynamik des Progresses. Das sind ja alles Patienten, die wir seit Jahren, zum Teil seit Jahrzehnten kennen und begleitet haben und die ihre Krankheit exakt kennen, und wir kennen die Bilder von diesen Patienten auswendig.

In dem Moment, wo deutlicher Progress da ist, würden wir Behandlungsbedarf sehen, und viel, viel wichtiger: Fast immer sagen die Patienten, wann wir anfangen sollen. Das sind typische B-Symptomatik-Patienten. Diejenigen, die keine massive Knochenmarksinfiltration haben, haben eine typische B-Symptomatik, wie wir das von anderen Lymphomen auch kennen: Gewichtsabnahme, Fieber, Fatigue-Symptomatik; das ist das, was sie an Symptomatik merken. Viele Patienten sagen einem vorher schon, dass sie Progress haben, weil die Symptomatik genauso ist wie vor zehn oder elf Jahren, als die Krankheit losgegangen ist. Das sind für mich neben den Kriterien, die Sie aufgezählt haben, die klinischen Entscheidungskriterien.

Ich gebe zu, dass das nicht so schön ist, als wenn wir wie bei einer soliden Erkrankung sagen: „Das Rezidiv ist da, und wir fangen an; jetzt sind die Metastasen da, und jetzt fangen wir an zu behandeln.“ Aber so ist es bei diesen chronischen Erkrankungen. Das heißt, wir würden uns einmal nach den klinischen Parametern, die Sie genannt hatten, nach Labor oder LDH richten; aber ich würde mich ganz wesentlich an dem Leiden der Patienten orientieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Dann habe ich direkt diesbezüglich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil wir genau zu der Symptomatik zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine Daten vorliegen haben: Könnten Sie dazu auch noch Daten zur Verfügung stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): In der Studie wurde im Rahmen des eCRF durch den behandelnden Arzt die Symptomatik erhoben; das ist ja eine Grundlage, um auch das Ansprechen festzustellen. Uns liegt keine Auswertung darüber vor, wie viele Patienten zu Therapiebeginn eben diese B-Symptomatik hatten. In der Regel sind es nur circa 30 Prozent der Patienten, die eine B-Symptomatik zu Beginn der Erkrankung und auch bei dem Start einer Therapie aufweisen.

In dem Bezug möchte ich auch noch einmal darauf hinweisen, dass das eine der Indikationen für einen Therapiestart ist. Wir haben hier ein Patientenkollektiv mit einem hohen Anteil an Patienten mit sehr großen Lymphknotenkonglomeraten, was auch ein Indiz sein kann, ebenso wie einen sehr hohen Anteil an Patienten – circa 70 Prozent der eingeschlossenen Patienten –

, die refraktär auf die direkt vorhergehende Therapielinie reagiert haben. Auch das zeigt in der Regel eine weitere Therapiebedürftigkeit an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sind Sie damit zufrieden, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank, und das war auch meine letzte Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist jetzt nahtlos Herr Jantschak, KBV, dran. – Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Sie haben eben dargestellt, dass die Patienten faktisch aufgrund ihrer Symptomatik den Start der Therapie triggern. Also, die Patienten werden durch diese B-Symptomatik auffällig, und das ist in den meisten Fällen, wie Sie ausgeführt haben, dann auch ein Indiz, dass die Therapie begonnen werden sollte. Wie lange ist nach Ihrer Erfahrung ungefähr die Zeit von einem Progress, den man theoretisch bildgebend oder per Laborwerten feststellen würde, bis dann auch eine Symptomatik beginnt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diese Spannbreite ist unglaublich breit. Ich glaube, der Jüngste, den ich zurzeit gerade betreue, ist 24 Jahre alt. Aber es gibt natürlich ältere Patienten – es ist die Mehrzahl –, aber auch junge Patienten, und da gibt es auch fluktuierende Lymphknoten. Ich habe durchaus den Einwand des pharmazeutischen Unternehmers eben gesehen, die natürlich durchaus auch sehen, dass bildgebend ein Progress getriggert werden kann. Da werde ich erst mal wissenschaftlich nicht widersprechen.

Aus der Betreuung der Patienten ist das Leiden am Leiden ein großes Thema, das heißt, wenn die Patienten die großen Lymphknoten und dann die Bilder sehen, sie die CT-Bilder alle auswendig kennen und sehen, ob das größer oder kleiner geworden ist. Diese Patienten kennen ihre Krankheit perfekt, und wenn jemand diese großen Lymphknotenkonglomerate sieht, auch wenn er nicht sehr symptomatisch ist, dann kann es durchaus sein, dass ein Patient solch einen Leidensdruck hat, etwas zu tun, sodass man behandeln muss. Das betrifft auch die Refraktärität. Wenn eine Therapie vorher gelaufen ist und es überhaupt keine Änderung gab, dann will der Patient die nächste Therapie haben.

Genauer mag ich mich nicht festlegen, und ich glaube, genauer würden wir uns auch insgesamt nicht festlegen, auch nicht, wenn die drei anderen Kollegen mit dabei wären, weil das genau die Diskussionen sind, die wir im Moment führen. – Ist das zu vage für eine Einlassung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Nein; danke, Herr Wörmann. – Ich habe noch eine weitere Frage. Es gibt ja für die Erkrankung etablierte Prognosescores, allerdings maßgeblich für die Firstline. Sind Ihnen Prognosefaktoren für die hier vorliegende Drittlinie bekannt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dafür haben wir keinen Prognosescore. Frau Shipp ist diejenige, die das wesentlich mit gegründet hat. Sie hat mir jetzt gerade auf der Jahrestagung in Wien, wo wir das besprochen haben, wo genau die Kriterien für eine Dritt- und Viertlinientherapie diskutiert wurden, gesagt: Das haben wir nicht besser. Das, was ich am Anfang so sehr deutlich sagte, was wir zunehmend in den Vordergrund schieben, ist diese POD24, nämlich die Patienten, die auf eine Standard-Erstimmunchemotherapie nicht gut oder nur sehr kurz ansprechen.

Herr Dr. Jantschak: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Passon.

Frau Passon: Ich habe eine Frage zu den PRO-Auswertungen. Uns liegen Daten vor, die Sie für die PROs für alle Personen ausgewertet haben, die sich noch in Therapie befanden. Ich habe

aber aus dem Studienprotokoll entnommen, dass auch darüber hinaus die PRO-Endpunkte eigentlich noch erfasst werden sollten. Jetzt frage ich: Haben Sie die tatsächlich erfasst, wurde das tatsächlich durchgeführt, und warum wurden sie nicht ausgewertet? Oder haben Sie Auswertungen dafür vorliegen, und was zeigen sie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Wir haben die Fragebögen in der Behandlungsphase ausgewertet, wir haben uns hier darauf fokussiert, und uns liegen keine weiteren Auswertungen vor. Jedoch sah das Studienprotokoll, wie Sie richtig gesagt haben, auch weitere Erhebungen vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Passon.

Frau Passon: Können Sie noch einmal ausführen, warum sie nicht ausgewertet wurden? Liegt das an der Interimsanalyse, soll das dann später noch gemacht werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Ich würde diese Frage gerne an meinen Kollegen, Herrn Obermeier, weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Obermeier.

Herr Dr. Obermeier (Roche): Wir haben uns bei der Auswertung der PROs auch an dem orientiert, was im Studienbericht bereits ausgewertet worden ist, auch vor dem Hintergrund, dass die Rücklaufquoten nach Ende der Therapie dann entsprechend heruntergehen und wir die direkten Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität, was mit den PROs gemessen worden ist, zeigen wollten. Auch vor dem Hintergrund, dass es eine einarmige Studie mit naturgemäß relativ begrenzter Evidenz ist und diese Evidenz dann nach Ende der Behandlung, wenn man aus dem kontrollierten Setting in die Follow-up-Zeit herübereitsch, noch etwas abnimmt, haben wir uns eben auf den Zeitraum vorher beschränkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Passon?

Frau Passon: Vielen Dank, meine Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe an diesem Punkt eine Frage, und zwar interessiert mich das Studienprogramm. Ist denn eine vergleichende Studie geplant, insbesondere zum Beispiel zu den CAR-T-Zellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Die Entwicklung dieses Moleküls Lunsumio geht weiter. Es sind auch mit den Behörden weitere Untersuchungen und randomisierte Studien geplant. Derzeit läuft bereits eine Phase-III-Studie in einem ähnlichen Patientenkollektiv; das wird verglichen gegen Rituximab in Kombination mit Lenalidomid. Eine vergleichende Studie gegen die CAR-T-Zellen ist derzeit noch nicht aktiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und geplant?

Frau Dr. Riplinger (Roche): Das kann ich Ihnen leider nicht beantworten; ich weiß es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet, oder Nachfrage?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke!)

– Okay. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Nur eine kurze Rückfrage an Roche. Die Studie mit Lenalidomid lief doch in einer früheren Linie, oder täusche ich mich da?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Das Patientenkollektiv, das in diese Studie eingeschlossen wird, deckt die Patienten ab, die hier in dieser Studie eingeschlossen sind. Es ist so, dass noch eine weitere, frühere Therapielinie auch mit eingeschlossen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, okay?

(Herr Dr. Jantschak: Danke!)

Das stand hier bei mir nämlich auch. Okay, danke. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pU noch mal die Möglichkeit, wenn gewünscht, kurz zusammenzufassen. – Herr Dolezal, bitte.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen und die lebendige Diskussion in den letzten jetzt 30 Minuten zur Bedeutung von Mosunetuzumab als neue Therapieoption beim follikulären Lymphom.

Wir haben in der vergangenen halben Stunde einige Aspekte beleuchtet. Wir hatten eingangs nochmals dargelegt – das war das Eingangsstatement –, dass sich auf Basis der verschiedenen Datenschnitte der Zulassungsstudie ein konsistentes und günstiges Nutzenprofil von Mosunetuzumab ergibt. Wir bekamen auch seitens des anwesenden medizinischen Experten bestätigt, dass dieses Nutzenprofil eindrücklich ist, und erhielten ebenso praktische Einblicke, die aufgezeigt haben, dass im klinischen Alltag eine gute Handhabbarkeit von Mosunetuzumab besteht.

Wir haben einen kurzen Ausblick auf das Studienprogramm gegeben, in dem weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Mosunetuzumab generiert werden. Es gab zudem erneut der Hinweis darauf, dass gerade angesichts des hohen Anteils an den mehrfach vorbehandelten und Hochrisikopatienten in der Zulassungsstudie die erreichten Ergebnisse wirklich bemerkenswert sind.

Zusammenfassend sind wir überzeugt, dass wir damit eine bedeutende und wichtige neue Therapie für die Patienten anbieten können und wir hierdurch dazu beitragen können, den Patienten zu langen therapiefreien Intervallen zu verhelfen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dolezal, für diese abschließende Bewertung Ihrerseits; herzlichen Dank an Sie, Herr Professor Wörmann, dass Sie unsere Fragen an die Kliniker beantwortet haben, und danke an alle Fragesteller. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, zu gewichten und zu werten haben und es in unsere Bewertung einbeziehen. – Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:03 Uhr