

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

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

Vom 6. April 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	9
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	16
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung .....	16
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Lisocabtagen maraleucel eingesetzt werden können</b> .....	<b>31</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>31</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>31</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lisocabtagen maraleucel am 1. September 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 23. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nicht abgestellt.

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

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

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.04.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:**

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid),

---

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

- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen),
- Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt),
- Monotherapie Pixantron,
- Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B),
- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL und FL3B),
- Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Personen mit DLBCL und PMBCL),
- Bestrahlung,
- Stammzelltransplantation (autolog oder allogene),
- oder Best-Supportive-Care;

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B die Wirkstoffe Bleomycin, Carmustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Loncastuximab Tesirine, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Rituximab, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel zur Verfügung.

Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf. Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken das vorliegende Anwendungsgebiet nicht vollständig ab.

- zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:
- Axicabtagen-Ciloleucel – Beschluss vom 3. November 2022
  - Tafasitamab - Beschluss vom 3. März 2022
  - Tisagenlecleucel – Beschluss vom 17. September 2020
  - Polatuzumab Vedotin – Beschluss vom 20. August 2020
  - Pixantron – Beschluss vom 16. Mai 2013

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 16. Januar 2020: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung aufweisen; b) Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)
  - Anlage I: Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.
- zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

In der vorliegenden limitierten Evidenz werden verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation genannt. Diesbezüglich bezieht sich die vorliegende Patientenpopulation allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation sowohl Therapieoptionen mit einem potentiell kurativen Therapieansatz als auch Therapieoptionen, welche im Rahmen eines palliativen Therapiekonzeptes eingesetzt werden, zu berücksichtigen.

Basierend auf den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften lässt sich für die vorliegende heterogene Patientenpopulation kein Standard definieren. Die Wahl der Therapie erfolgt unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren wie der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Für Patientinnen und Patienten, welche einer intensiven Therapie zugeführt werden können, werden in den Leitlinien maßgeblich CAR-T-Zelltherapien und die Stammzelltransplantation genannt.

Für die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 3. November 2022) und Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) wurde jeweils im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2023 befristet.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind zudem auch Patientinnen und Patienten umfasst, welche aufgrund ihres Krankheitsverlaufes oder Allgemeinzustandes nicht mit einer intensiven Therapie behandelt werden können. Für diese Patientinnen und Patienten werden in den Leitlinien verschiedene Therapieoptionen aufgeführt.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt.

Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung für die Behandlungssituation des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der DGHO als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.

Rituximab ist als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV zugelassen.

In den Leitlinien werden verschiedene Kombinationen aus Rituximab und Chemotherapien (Doxorubicin + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin; Bendamustin, Cyclophosphamid + Etoposid + Prednison + Procarbazin; CEOP; dosisadjustiertes EPOCH, Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; Dexamethason + Cytarabin + Oxaliplatin; Dosis-intensivierte Cyclophosphamid + Etoposid + Cisplatin; Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin; Gemcitabin + Oxaliplatin; Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin; Gemcitabin + Vinorelbin, Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; Methotrexat + Etoposid + Cisplatin; MINE; Prednisolon + Etoposid + Procarbazin + Cyclophosphamid) empfohlen.

Einzelne Bestandteile der in den Leitlinien empfohlenen Kombinationschemotherapien sind für die vorliegende Behandlungssituation jedoch nicht explizit zugelassen: Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin, Oxaliplatin, Procarbazin und Vinorelbin. Darüber hinaus sind die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Lenalidomid für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.

Des Weiteren werden in Leitlinien verschiedene zielgerichtete Substanzen für spezifische Subgruppen der vorliegenden Patientenpopulation (z.B. Brentuximab Vedotin für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CD30+ DLBCL; Ibrutinib für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL) angeführt, die jedoch keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen.

Darüber hinaus wird in den vorliegenden Leitlinien für geeignete Personen eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation empfohlen.

Für ausgewählte Patientinnen und Patienten, einschließlich solcher mit progredienter Erkrankung nach einer Stammzelltransplantation oder einer CAR-T-Zell-Therapie, wird

in Leitlinien Selinexor als Behandlungsoption angeführt. Selinexor ist für die vorliegende Indikation jedoch nicht zugelassen.

Zudem kann für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, welches sowohl Patientinnen und Patienten umfasst, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz infrage kommen, als auch Patientinnen und Patienten, bei denen ein palliativer Therapieansatz vorliegt, auch die Durchführung einer Best-Supportive-Care im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung eine Behandlungsalternative darstellen. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Es ist eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln festzustellen.

Im vorliegenden Fall kommen die voranstehend genannten, in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht und sollen demzufolge nach den Ausführungen des BSG (Urteil vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R) nicht als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurden zusätzlich zu den oben aufgeführten Therapieoptionen auch die folgenden Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungssituation als geeignete Komparatoren erachtet:

- *ASHAP (Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin),*
- *Bendamustin,*
- *CEPP (Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazin),*
- *DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin),*
- *DHAX (Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin),*
- *DICEP (Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin),*
- *ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin),*
- *GemOx (Gemcitabin, Oxaliplatin),*
- *GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin),*



- *Gemcitabin + Vinorelbin,*
- *ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid),*
- *Lenalidomid (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL),*
- *MEP (Methotrexat, Etoposid, Cisplatin),*
- *PEPC (Prednisolon, Etoposid, Procarbazin, Cyclophosphamid),*  
*jeweils mit oder ohne Rituximab;*
- *Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patienten mit CD30+ DLBCL),*
- *Monotherapie Chlorambucil,*
- *Monotherapie Etoposid,*
- *Gemcitabin + Rituximab,*
- *Monotherapie Ibrutinib (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL).*

Mit dem vorliegenden Beschluss werden diese im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Therapieoptionen aus der Auswahl patientenindividueller Therapieoptionen entfernt.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023, Az.: D 3 KR 14/21 R, geboten, da dieses die Benennung von Arzneimitteln im Off-Label-Use als zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich für unzulässig erachtet, wenn diese nicht im engeren Sinne den Zweckmäßigkeitserfordernissen im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V entspricht.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vorgelegten Auswertungen zu der in der Studie NDS-NHL-001 eingesetzten Komparatoren nur noch zum Teil der vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Daher wird der Beschluss zeitlich befristet. Durch die Befristung wird dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel hat der pharmazeutische Unternehmer Daten aus den einarmigen Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD, welche die Sicherheit und Effektivität von Lisocabtagen maraleucel bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Non-Hodgkin-Lymphom untersuchen, vorgelegt.

Zudem präsentiert der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator mit Daten aus einzelnen Armen der retrospektiven Studie NDS-NHL-001 sowie aus den einarmigen Studien ZUMA-1 und JULIET.

## Studien zu Lisocabtagen maraleucel

### *TRANSCEND-NHL-001*

Bei der Studie TRANSCEND-NHL-001 handelt es sich um eine einarmige Phase I/II-Kohortenstudie zur Untersuchung von Lisocabtagen maraleucel bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzelllymphom sowie mit DLBCL. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die DLBCL-Kohorte betrachtet, in welche insgesamt 345 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

Die Studie wird seit Januar 2016 an 14 Zentren in den USA durchgeführt und ist aktuell noch laufend.

In die Studie TRANSCEND-NHL-001 wurden Erwachsene mit DLBCL, PMBCL oder FL3B eingeschlossen, die eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung entweder nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines Anthrazyklins und Rituximab (oder eines anderen CD20-Wirkstoffs), oder nach einer autologen Stammzelltransplantation aufwiesen.

Die Studienbehandlung umfasste die Leukapherese zur Entnahme der peripheren mononukleären Blutzellen, welche innerhalb von 2 Wochen nach Studieneinschluss erfolgte. Gemäß Studienplanung sollte die anschließende Infusion mit Lisocabtagen maraleucel innerhalb von 4 Wochen nach der Leukapherese erfolgen, tatsächlich betrug die mediane Zeit zwischen Leukapherese und Infusion 37 Tage. Innerhalb dieser Zeit konnten die Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie erhalten. Vor der Verabreichung der Lisocabtagen-maraleucel-Infusion erhielten die Patientinnen und Patienten eine Prämedikation aus Paracetamol und Diphenhydramin.

Primäre Endpunkte der Studie TRANSCEND-NHL-001 waren die Gesamtansprechrates (ORR), die Wahrscheinlichkeit der dosislimitierenden Toxizität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate nach der Lisocabtagen-maraleucel-Infusion.

Für die Studie TRANSCEND-NHL-001 liegen der primäre Datenschnitt vom 12. April 2019, der zulassungsrelevante Datenschnitt vom 12. August 2019 sowie die im Zulassungsverfahren nachgereichten Datenschnitte vom 19. Juni 2020 und vom 4. Januar 2021 vor. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 12. August 2019 sowie vom 4. Januar 2021 dar. Für die indirekten Vergleiche zieht er zum Teil auch auf früheren Datenschnitten basierende Auswertungen heran.

### *TRANSCEND WORLD*

Die Studie TRANSCEND WORLD ist eine einarmige Phase II-Studie zu Lisocabtagen maraleucel bei Erwachsenen mit aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, welche insgesamt 7 Kohorten umfasst. Für die Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu den für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Kohorten 1 (N=44) und Kohorte 3 (N=14) dar, in welche Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem, nicht weiter spezifiziertem DLBCL (de novo oder transformiertes FL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBl) oder FL3B eingeschlossen wurden.

Die Studie TRANSCEND WORLD wird seit Juni 2018 in 18 Zentren in Europa und zwei Zentren in Japan durchgeführt und ist aktuell noch laufend.

Die Studienbehandlung entsprach mit geringer Abweichung dem der Studie TRANSCEND-NHL-001. Abweichend von der Studie TRANSCEND-NHL-001 war die Zeit zwischen Leukapherese und Lisocabtagen maraleucel-Infusion, welche gemäß Studienplanung etwa 5 Wochen betragen sollte und tatsächlich im Median 42 Tage betrug.

Primärer Endpunkt der Studie war die ORR, sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs. Auch die Nachbeobachtungsdauer der Studie TRANSCEND WORLD betrug 24 Monate.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Nutzenbewertung Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Tumorsprechen, Progressionsfreies Überleben (PFS) und zu UEs für die Intention-to-treat (ITT)-Population der Kohorten 1 und 3 zum 3. Datenschnitt vom 19. Juni 2020 und zum 4. Datenschnitt vom 4. Januar 2021 vor. Für weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ausschließlich Auswertungen zur behandelten Population vorgelegt.

Für die Studie TRANSCEND WORLD liegen entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers eine Interimsanalyse vom 22.02.2019, der zulassungsrelevante Datenschnitt vom 13.09.2019, die primäre Analyse vom 19.06.2020 sowie ein im Laufe des Zulassungsverfahrens nachgereichter Datenschnitt vom 04.01.2021 vor. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen der Datenschnitte vom 19.06.2020 sowie vom 04.01.2021 vor.

### Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### *Studie NDS-NHL-001*

Bei der Studie NDS-NHL-001 handelt es sich um eine vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte retrospektive Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell NHL mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapielinien.

In die Studie NDS-NHL-001 wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem DLBCL NOS, HGCL mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL oder FL3B eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, inkl. der Behandlung mit einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) aufweisen. In die Studie NDS-NHL-001 wurden Patientinnen und Patienten, die ihre Erstdiagnose seit dem Jahr 2003 erhalten haben, eingeschlossen.

Als Datenquellen dienten klinische Zentren (2 Zentren mit N = 250 in Nordamerika und 9 Zentren mit N = 399 in Europa) und Forschungsdatenbanken. Darüber hinaus wurden Daten aus elektronischen Patientenakten berücksichtigt, die in den Datenbanken COTA (N = 392) und Flatiron (N = 277) sowie im Guardian Research Network (N = 133) zu Patientinnen und Patienten erhoben wurden, deren Behandlung im amerikanischen Versorgungskontext erfolgte. Insgesamt wurden 1451 Patientinnen und Patienten in die Ausgangskohorte der

Studie NDS-NHL-001 eingeschlossen. Aus diesem Patientenpool wurde eine angepasste qualifizierende Komparatorkohorte (aQCC-Kohorte) selektiert.

Die in die aQCC-Kohorte eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten hauptsächlich (Immun-)Chemotherapien. Neuere Therapieoptionen, wie z. B. Antikörper-Wirkstoffkonjugate oder CAR-T-Zelltherapien, wurden dagegen kaum oder gar nicht eingesetzt.

Für die erhobenen Endpunkte (Gesamtüberleben, PFS sowie verschiedene Endpunkte zum Therapieansprechen) wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie ab dem Beginn der entsprechenden Therapielinie (Indexdatum) bis zu Monat 24 beobachtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zur aQCC-Kohorte (N=182) für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 20.12.2019 vor.

### *Studie ZUMA-1*

Die Studie ZUMA-1 ist eine einarmige Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem DLBCL, PMBCL oder transformiertem FL.

Die Studie ZUMA-1 wird seit 2015 an 24 Studienzentren in den USA und Israel durchgeführt und ist aktuell noch laufend.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten nach  $\geq 1$  Chemotherapie-Linie, inklusive einem Anti-CD20-Antikörper und einem Anthrazyklin, deren Erkrankung refraktär gegenüber der letzten Chemotherapie war, die innerhalb der letzten 12 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation ein Rezidiv erlitten haben oder die refraktär auf die letzte Salvage-Therapie nach einer autologen Stammzelltransplantation waren oder auf diese nicht angesprochen haben.

Die Phase II der Studie ZUMA-1 umfasste insgesamt 6 Kohorten, von denen nur die pivotalen Kohorten 1 und 2 entsprechend der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Daher sind ausschließlich die Kohorten 1 und 2 für den indirekten Vergleich zwischen der Studie ZUMA-1 und den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD zu Lisocabtagen maraleucel relevant.

In der Studie ZUMA-1 sollten laut Studienplanung die Screening-Untersuchungen innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss und die Leukapherese innerhalb von 5 Tagen nach Feststellung der Eignung erfolgen. Der Studieneinschluss erfolgte zeitgleich mit der Leukapherese. Die Zeit zwischen der Leukapherese und der Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion betrug im Median 23 Tage. Eine Brückentherapie im Zeitraum zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion war in den Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 nicht erlaubt. Auch eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin vor der Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion war in der Studie ZUMA-1 nicht für alle Patientinnen und Patienten vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR), sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, PFS und UEs. Nach der Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion wurden die in die Studie ZUMA-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bis zu 15 Jahre nachbeobachtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigte der pharmazeutische Unternehmer aggregierte Daten der Kohorten 1 und 2 der Phase 2 zum Datenschnitt vom 11.08.2018, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Axicabtagen-Ciloleucel vorgelegt wurden (Beschluss vom 3. November 2022). Für die Analysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und ORR wurden dabei alle in die Kohorten 1 und 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten betrachtet (N = 111), für den Vergleich der UEs wurden alle Patientinnen und Patienten aus diesen Kohorten betrachtet, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden (N = 101).

#### *Studie JULIET*

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie zur Untersuchung von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL.

Die Studie JULIET wurde von 2015 bis 2022 an 27 Studienzentren in Nordamerika, Europa und Australien und Japan durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten nach  $\geq 2$  Chemotherapie-Linien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, die auf eine autologe Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben, dafür nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Insgesamt wurden 167 Patientinnen und Patienten in die Hauptkohorte (USA, N=147) und in die Kohorte A (EU, N=20) eingeschlossen, von denen 115 Patientinnen und Patienten eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten.

In der Studie JULIET sollte das Screening innerhalb von 4-8 Wochen vor der geplanten Infusion erfolgen. Die Leukapherese sollte entweder im Rahmen des Screenings erfolgen oder es konnte ein bereits vor dem Screening entnommenes Leukaphereseprodukt verwendet werden. Der Studieneinschluss erfolgte in der Studie JULIET mit der Annahme und Bestätigung der Eignung des Leukaphereseprodukts durch die Produktionsstätte. Aus den Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) geht hervor, dass die Zeit zwischen dem Screening und der Infusion oder dem Studienaustritt im Median 112 Tage betrug. Eine Brückentherapie war in der Studie JULIET erlaubt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer aggregierte Daten des Datenschnittes vom 01.07.2019 der Studie JULIET, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Tisagenlecleucel vorgelegt wurden (Beschluss vom 17. September 2020). Für die Analysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und ORR werden dabei alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 167) betrachtet, für den Vergleich der UEs wurden alle Patientinnen und Patienten betrachtet, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden (N = 115).

#### Zu den vorgelegten indirekten Vergleichen

Für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen-maraleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator zwischen Lisocabtagen-maraleucel und konventionellen Therapieoptionen (TRANSCEND-NHL-001 / TRANSCEND WORLD vs. NDS-NHL-001), zwischen Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel (TRANSCEND-NHL-001 / TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1) sowie Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel (TRANSCEND-NHL-001 / TRANSCEND WORLD vs. JULIET) vor.

### *TRANSCEND-Studien vs. NDS-NHL-001*

Hinsichtlich des indirekten Vergleiches zwischen Lisocabtagen maraleucel und konventionellen Chemotherapien wurden relevante Informationen zu Patientencharakteristika der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. So sind für 41 % der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte keine Informationen zum Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), für 96 % keine Informationen zum International-Prognostic-Index(IPI)-Score und für 29 % keine Informationen zum Krankheitsstadium nach Ann-Arbor verfügbar. Daher kann weder die Eignung der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte für eine CAR-T-Zelltherapie, noch deren Eignung für andere Therapieoptionen wie eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beurteilt werden. Es ist daher fraglich, inwiefern eine ausreichende Vergleichbarkeit zwischen der Patientenpopulation der Studie NDS-NHL-001 und den TRANSCEND-Studien gegeben war.

Folglich ist unklar, inwiefern für die Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte die bestmögliche patientenindividuelle Therapie adäquat umgesetzt wurde.

Weiterhin unterscheidet sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation deutlich zwischen der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 und der Studienpopulation der TRANSCEND-Studien. Dies deutet auf unterschiedliche Versorgungssituationen zwischen den TRANSCEND-Studien, welche ab 2016 bzw. 2018 durchgeführt wurden, und der Studie NDS-NHL-001, in welche Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose seit 2003 eingeschlossen wurden, hin.

Weiterhin liegen neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie NDS-NHL-001 keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zu unerwünschten Ereignissen vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber der Studie NDS-NHL-001 wird insbesondere aufgrund der relevanten Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen, sowie aufgrund fehlender Informationen über relevante Patientencharakteristika für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### *TRANSCEND-Studien vs. ZUMA-1*

In die Studie ZUMA-1 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die kein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung auf die letzte Chemotherapie zeigten oder ein Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation erlitten haben. Abweichend hiervon war in den TRANSCEND-Studien auch der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach der letzten Chemotherapie möglich, deren Erkrankung auf die letzte Chemotherapie angesprochen hatte.

Zudem waren die Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-1 mit ca. 85 % häufiger in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor als die Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 (etwa 69 %) oder in der Studie TRANSCEND WORLD (etwa 55 %) und befanden sich auch häufiger in einer späteren Therapielinie ( $\geq 4$ ) als in den Studien auf der Interventionsseite.

Neben diesen relevanten Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen weist die Studie ZUMA-1 deutliche Abweichungen gegenüber den TRANSCEND-Studien hinsichtlich des Studiendesigns auf: Während in der Studie ZUMA-1 keine Brückentherapie zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion erlaubt war, erhielten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 64 % der Patientinnen und Patienten und in der Studie TRANSCEND- WORLD 83 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie.

Aufgrund dieser relevanten Unterschiede zwischen den Studiendesigns sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt.

Insgesamt wird aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und relevanter Unterschiede im Studiendesign der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### *TRANSCEND-Studien vs. JULIET*

Zwischen den TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET bestehen deutliche Unterschiede in den Vorbehandlungsphasen vor der Infusion des CAR-T-Zellpräparats, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vorgelegten Auswertungen infrage stellen. Während der Zeitraum zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion in der Studie JULIET im Median 112 Tage betrug, warteten die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel 37 Tage (TRANSCEND-NHL-001) bzw. 42 Tage (TRANSCEND WORLD) auf die CAR-T-Zell-Infusion. Auch der Studieneinschluss erfolgte in der Studie JULIET mit relevantem zeitlichen Abstand zur Leukapherese, während die Patientinnen und Patienten in die TRANSCEND-Studien unmittelbar im Anschluss an die Leukapherese eingeschlossen wurden.

Aufgrund dieser relevanten Unterschiede zwischen den Studiendesigns sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt.

Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel, insbesondere aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit des Studiendesigns der TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### Fazit

Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Dies ist insgesamt durch die fehlende Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede im Studiendesign der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien begründet. Daher sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit den Studien NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel nicht geeignet.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie liegen Ergebnisse der einarmigen Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD vor.

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber der retrospektiven Studie NDS-NHL-001 sowie gegenüber den einarmigen Studien ZUMA-1 und JULIET vor.

Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind aufgrund einer fehlenden Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede zwischen den Studiendesigns der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und nicht für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel geeignet.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel bei Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie nicht belegt ist.

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

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende, folgend genannte sachliche Gründe gerechtfertigt.

Durch die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Lisocabtragen maraleucel zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

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

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



Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Breyanzi“ mit dem Wirkstoff „Lisocabtagen maraleucel“.

Lisocabtagen maraleucel ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche zwischen den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber den Studien NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET vor. Die vorgelegten indirekten Vergleiche werden insgesamt aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit zwischen den eingeschlossenen Patientenpopulationen und der Studiendesigns als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet.

Ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, ist daher nicht belegt.

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

ca. 1420 - 1980 Patientinnen und Patienten

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A22-90) zugrunde gelegt. Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers beruhen auf Fallzahlen zu Neuerkrankungen der Diagnosejahre 2012 – 2017 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut, auf deren Grundlage mittlere jährliche Steigerungsraten ermittelt und die Fallzahlen für das Jahr 2021 geschätzt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass 30 – 40 % der Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder einen Progress nach einer Erstlinientherapie erleiden. Im Folgenden wird der weitere Therapieverlauf für Patientinnen

und Patienten, die für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation infrage kommen und solche, die hierfür nicht geeignet sind, getrennt abgebildet.

Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass bei der Herleitung der Patientenzahlen ab der zweiten Therapielinie für die Subentitäten PMBCL und FL3B durchgängig der gleiche Verlauf und die gleichen Anteilswerte angenommen werden wie für DLBCL. Weiterhin wird bei der Bestimmung der Patientenzahlen keine Einschränkung auf Erwachsene vorgenommen. Zudem berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung nach der Zweitlinientherapie. Patientinnen und Patienten, die sich in späteren Therapielinien befinden, werden nicht berücksichtigt, was zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen kann.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie eine Therapierate von 100 % angenommen wird. Dies kann zu einer Überschätzung führen, da davon ausgegangen werden kann, dass mit jeder Therapielinie der Anteil der Patientinnen und Patienten größer wird, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden können.

Weiterhin geht der pharmazeutische Unternehmer von einem Anteilswert von 42,2 % Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation infrage kommen, aus. Bezüglich dieses Anteils werden in der Literatur verschiedene Werte diskutiert, woraus weitere Unsicherheiten resultieren.

Es ergibt sich im Vergleich zu den Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) und Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 3. November 2022) eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Dies ist insbesondere auf eine höhere Inzidenzschätzung basierend auf den Fallzahlen des ZfKD, durch eine höhere Obergrenze des Anteilswertes an Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstlinientherapie rezidiviert oder refraktär ist, sowie durch unterschiedliche Anteilswerte hinsichtlich des Therapieverlaufes in der Zweitlinientherapie bedingt.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten wird die Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers insgesamt als plausibel eingeschätzt. Der Nutzenbewertung werden daher die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt.

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

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

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

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

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).

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.

Die Wirkstoffe Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur an entsprechend qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Die Wirkstoffe unterliegen demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen werden - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - die Einkaufspreise der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel werden entsprechend der Angaben der Fachinformationen als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die *ex vivo* mit einem retroviralen Vektor, der für einen gegen CD19

gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden. Entsprechend kann die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen für die oben genannten Wirkstoffe variieren.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Lisocabtagen maraleucel</i>				
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)<sup>2</sup></i>				
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Etoposid	Tag 1 bis 3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Vincristin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Prednison	Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisadjustiertes EPOCH)<sup>3</sup></i>				
Etoposid	Tag 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
Vincristin	Tag 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
Doxorubicin	Tag 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
Cyclophosphamid	Tag 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Prednison	2 x täglich an Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0

<sup>2</sup> Advani RH et al. A phase II study of cyclophosphamide, etoposide, vincristine and prednisone (CEOP) alternating with pralatrexate (P) as front line therapy for patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): final results from T-cell consortium trial. British Journal of Haematology 2016; 172: 535-544.

<sup>3</sup> Wilson WH et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. Blood 2002 April;8 (99): 2685-2693.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)<sup>4</sup></i>				
Mesna	Tag 1 bis 3 eines 21- oder 28 Tage-Zyklus	13,0 - 17,4	3	39,0 - 52,2
Ifosfamid	Tag 1 bis 3 eines 21- oder 28 Tage-Zyklus	13,0 - 17,4	3	39,0 - 52,2
Mitoxantron	Tag 1 eines 21- oder 28-Tage-Zyklus	13,0 - 17,4	1	13,0 - 17,4
Etoposid	Tag 1 bis 3 eines 21- oder 28 Tage-Zyklus	13,0 - 17,4	3	39,0 - 52,2
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>				
Polatuzumab Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
Bendamustin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>				
Tafasitamab	Zyklus 1: Tag 1, 4, 8, 15 und 22. Zyklus 2 und 3: Tag 1, 8, 15 und 22. Zyklus 4 bis zum Progress: Tag 1 und 15. Zyklusdauer: 28 Tage	13,0	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0
Lenalidomid	Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252,0
<i>Monotherapie Pixantron</i>				
Pixantron	Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus	1,0 - 6,0	3	3,0 - 18,0
<i>Monotherapie Rituximab</i>				
Rituximab	1 x alle 7 Tage	4,0	1	4,0

<sup>4</sup> Rodriguez MA et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. Ann Oncol. 1995 Jul;6(6):609-11

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Bestrahlung</i>				
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
<i>Best-Supportive-Care</i>				
Best-Supportive-Care <sup>5</sup>	patientenindividuell unterschiedlich			

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>6</sup>

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Lisocabtagen maraleucel und die zweckmäßige Vergleichstherapie Tisagenlecleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

<sup>5</sup> Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

<sup>6</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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					
<i>Lisocabtagen maraleucl</i>					
Lisocabtagen maraleucl	100 × 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 <sup>6</sup> lebensfähige CAR+ T-Zellen	1 oder mehrere Durchstechflaschen	1	1 oder mehrere Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)<sup>2</sup></i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg + 17,4 x 500 mg
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200 mg
Vincristin	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	17,4	17,4 x 2 mg
Prednison	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	10 x 20 mg	87,0	870 x 20 mg
<i>Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisadjustiertes EPOCH)<sup>3</sup></i>					
Etoposid	50 mg/m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	69,6	69,6 x 100 mg
Vincristin	0,4 mg/m <sup>2</sup> = 0,76 mg	0,76 mg	1 x 1 mg	69,6	69,6 x 1 mg
Doxorubicin	10 mg/m <sup>2</sup> = 19 mg	19 mg	2 x 10 mg	69,6	139,2 x 10 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg + 17,4 x 500 mg
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup> = 114 mg	2 x 114 mg	12 x 20 mg	87,0	1 044 x 20 mg
<i>Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)<sup>4</sup></i>					
Mesna - i.v.	1,33 g/m <sup>2</sup> = 2,53 g	2,53 g	7 x 400 mg	39,0 - 52,2	273,0 x 1 000 mg - 365,4 x 1 000 mg
Mesna - p.o.	500 mg 4h nach i.v. Gabe	500 mg	0,5 x 600 mg +  0,5 x 400 mg	39,0 - 52,2	19,5 x 600 mg - 26,1 x 600 mg +  19,5 x 400 mg - 26,1 x 400 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ifosfamid	1,33 g/m <sup>2</sup> = 2,53 g	2,53 g	1 x 2 000 mg +  1 x 1 000 mg	39,0 - 52,2	39,0 x 2 000 mg - 52,2 x 2 000 mg +  39,0 x 1 000 mg - 52,2 x 1 000 mg
Mitoxantron	8 mg/m <sup>2</sup> = 15,2 mg	15,2 mg	1 x 20 mg	13,0 - 17,4	13,0 x 20 mg - 17,4 x 20 mg
Etoposid	65 mg/m <sup>2</sup> = 123,5 mg	123,5 mg	1 x 100 mg +  1 x 50 mg	39,0 - 52,2	39,0 x 100 mg - 52,2 x 100 mg +  39,0 x 50 mg - 52,2 x 50 mg
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 mg	138,6 mg	1 x 140 mg	6,0	6,0 x 140 mg
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup> = 171 mg	171 mg	7 x 25 mg	12,0	84,0 x 100 mg
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	12 mg/kg = 924 mg	924 mg	5 x 200 mg	33,0	165 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252,0	252,0 x 25 mg
<i>Monotherapie Pixantron</i>					
Pixantron	50 mg/m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	4 x 29 mg	3,0 - 18,0	12,0 x 29 mg - 72,0 x 29 mg
<i>Monotherapie Rituximab</i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0	4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>					
Axicabtagen-Ciloleucel	2 x 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg	1,54 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 Einzel-Infusionsbeutel	1	1 Einzel-Infusionsbeutel
<i>Tisagenlecleucel</i>					
Tisagenlecleucel	0,6 bis 6 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive	0,6 bis 6 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive	1 oder mehrere	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel



Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	lebensfähige T-Zellen	lebensfähige T-Zellen	Infusionsbeutel		
<i>Bestrahlung</i>					
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Best-Supportive-Care</i>					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

### 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 (Abgabepreis des pU)	Mehrwertsteuer	Kosten
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lisocabtagen maraleucel	1 oder mehrere Durchstechflaschen	345 000 €	0 € <sup>7</sup>	345 000 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzel-Infusionsbeutel	282 000 €	0 € <sup>7</sup>	282 000 €
Tisagenlecleucel	1 oder mehrere Infusionsbeutel	265 000 €	0 € <sup>7</sup>	265 000 €

<sup>7</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	374,78 €	2,00 €	17,25 €	355,53 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,41 €	2,00 €	11,02 €	114,39 €
Doxorubicin 10 mg	1 INF	40,28 €	2,00 €	2,29 €	35,99 €
Etoposid 50 mg	1 IFK	28,69 €	2,00 €	1,65 €	25,04 €
Etoposid 100 mg	1 IFK	46,52 €	2,00 €	1,67 €	42,85 €
Etoposid 100 mg	10 IFK	403,85 €	2,00 €	18,63 €	383,22 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,86 €	2,00 €	3,35 €	76,51 €
Ifosfamid 1 g	1 INF	49,84 €	2,00 €	1,83 €	46,01 €
Ifosfamid 2 g	1 INF	80,21 €	2,00 €	3,27 €	74,94 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	64,12 €	2,00 €	2,51 €	59,61 €
Mesna 400 mg	10 ILO	32,23 €	2,00 €	0,99 €	29,24 €
Mesna 400 mg	20 FTA	108,54 €	2,00 €	9,23 €	97,31 €
Mesna 600 mg	20 FTA	146,72 €	2,00 €	12,85 €	131,87 €
Mitoxantron 20 mg	1 IFK	235,54 €	2,00 €	10,64 €	222,90 €
Pixantron 29 mg	1 PIK	485,40 €	2,00 €	18,75 €	464,65 €
Polatuzumab Vedotin 140 mg	1 PIK	11 906,03 €	2,00 €	483,33 €	11 420,70 €
Prednison 20 mg	100 TAB	29,25 €	2,00 €	1,42 €	25,83 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,07 €	2,00 €	69,93 €	676,14 €
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,48 €	2,00 €	350,68 €	3 286,80 €
Tafasitamab 200 g	1 PKI	654,44 €	2,00 €	61,05 €	591,39 €
Vincristin 1 mg	1 DFL	24,72 €	2,00 €	1,34 €	21,38 €
Vincristin 2 mg	1 ILO	37,63 €	2,00 €	1,25 €	34,38 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche, FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, ILO = Injektionslösung, INF = Infusionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, TAB = Tabletten,					

Stand Lauer-Steuer: 15. März 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

### *Lymphozytendepletion*

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

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen. Hierfür soll ein Schema aus Fludarabin und Cyclophosphamid intravenös an drei Tagen vor der Infusion verabreicht werden.

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen sind Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Lisocabtagen maraleucel mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum vorzubehandeln. Für Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel wird diese Prämedikation lediglich empfohlen. Aus diesem Grund werden nur für Lisocabtagen maraleucel Kosten für eine Prämedikation abgebildet.

### *Screening auf Infektionen mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV*

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist nicht für alle Komparatoren im Rahmen der patientenindividuellen Therapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

### *Prämedikation zur Prophylaxe*

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.

Im Rahmen einer Prämedikation fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>							
Lisocabtagen maraleucel							
<i>Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid (300 mg/m <sup>2</sup> , i.v.)	10 PIJ à 200 mg	62,76 €	2,00 €	4,89 €	55,87 €	3	55,87 €
Fludarabin (30 mg/m <sup>2</sup> , i.v.)	1 KII à 50 mg	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	668,46 €
<i>Prämedikation</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	1	15,86 €
Paracetamol	nicht bezifferbar						
<i>HBV-, HCV- und HIV-Screening</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>							
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab							
<i>Prämedikation</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6	47,58 €

Paracetamol <sup>8</sup> (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 500 mg - 10 TAB à 1 000 mg	2,96 € - 3,32 €	0,15 € - 0,17 €	0,13 € - 0,14 €	2,68 € - 3,01 €	6	2,68 € - 3,01 €
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen status (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper- Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
<b>Rituximab Monotherapie</b>							
<i>Prämedikation</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	5	23,67 €	2,00 €	5,81 €	4	31,72 €
Paracetamol <sup>8</sup> (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 500 mg - 10 TAB à 1 000 mg	2,96 € - 3,32 €	0,15 € - 0,17 €	0,13 € - 0,14 €	2,68 € - 3,01 €	4	2,68 € - 3,01 €
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen status (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
<b>Axicabtagen-Ciloleucel</b>							
<i>Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid (500 mg/m <sup>2</sup> , i.v.)	6 PIJ à 500 mg	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €	3	73,16 €
Fludarabin (30 mg/m <sup>2</sup> , i.v.)	1 KIJ à 50 mg	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	668,46 €
<i>HBV-, HCV- und HIV-Screening</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper- Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €

<sup>8</sup> 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 5aSGB 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.

Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €
Tisagenlecleucel							
<i>Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid (250 mg/m <sup>2</sup> , i.v.)	1 PIJ à 500 mg	23,47 €	2,00 €	1,54 €	19,93 €	3	59,79 €
Fludarabin (25 mg/m <sup>2</sup> , i.v.)	1 KII à 50 mg	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	334,23 €
<i>HBV-, HCV- und HIV-Screening</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper- Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung, KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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 Lisocabtagen maraleucel eingesetzt werden können**

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

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

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

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

## **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 23. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. August 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel beauftragt.

Nach Feststellung, dass die Nutzenbewertung vom 01. Dezember 2022 des IQWiG für eine Beschlussfassung nach § 35a Absatz 3 SGB V ungeeignet war, wurde das IQWiG beauftragt, eine Ergänzung der bisher erstellten Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der neu übermittelten Informationen durchzuführen. Das Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a

Absatz 2 SGB V von Lisocabtagen maraleucel wurde mit Beschluss vom 01. Dezember 2022 des G-BA für einen Zeitraum von sechs Wochen und vier Tagen vorläufig ausgesetzt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. Februar 2023 14. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL



Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken