

# 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)

Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische  
lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie)

Vom 15. Juni 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 Zanubrutinib (Brukinsa) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	13
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>15</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib eingesetzt werden können .....</b>	<b>24</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>24</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

Der Wirkstoff Zanubrutinib (Brukinsa) wurde am 15. Dezember 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 15. November 2022 hat die BeiGene Germany GmbH die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. Dezember 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Zanubrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet Chronische lymphatische Leukämie (CLL) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 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 Zanubrutinib 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 vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Zanubrutinib 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 Zanubrutinib (Brukinsa) gemäß Fachinformation**

Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):**

Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

#### Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:**

- Ibrutinib

*oder*

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

*oder*

---

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

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

*oder*

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

*oder*

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

#### 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. Zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL stehen neben Zanubrutinib gemäß Zulassung die Zytostatika Bendamustin, Chlorambucil und Fludarabin; die B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren Acalabrutinib, Ibrutinib und Idelalisib; der BCL-2-Inhibitor Venetoclax; die Anti-CD-20-Antikörper Obinutuzumab und Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Die chronische lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen. Demgemäß weisen ebenfalls die Arzneistoffe Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Vinblastin und Vincristin eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet auf. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.

- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Acalabrutinib (Beschlüsse vom 3. Juni 2021)
  - Ibrutinib (Beschlüsse vom 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)
  - Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017)
  - Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021)
  - Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das kleinzellige lymphozytische Lymphom (SLL) werden gemäß WHO Klassifikation als eine Entität betrachtet.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet). Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

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.

Sowohl gemäß Leitlinien als auch schriftlicher Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) kommt für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eine Therapie basierend auf einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor infrage. Diese Empfehlung gilt unabhängig vom Vorhandensein genetischer Risikofaktoren. Eine Zulassung besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet für den BTK-Inhibitor Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab sowie für den BTK-Inhibitor Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab.

In der Nutzenbewertung für Ibrutinib als Monotherapie in der Patientenpopulation, welche für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist und in welcher eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt, wurde vom G-BA mit Beschluss vom 21. Juli 2016 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt. Die Nutzenbewertung zur Kombination Ibrutinib + Rituximab resultierte für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, im Vergleich zu FCR in einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 1. April 2021). Die Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab wurde für Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen, gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab durch den G-BA mit einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bewertet (Beschluss vom 1. April 2021). Bei der Kombination aus Ibrutinib mit Venetoclax handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die am 02.08.2022 zugelassen wurde. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Sowohl für Acalabrutinib in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab wurde für Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, jeweils durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). Aus den vorliegenden Leitlinien gehen für Acalabrutinib als Monotherapie sowie Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab keine einheitlichen Empfehlungen hervor. Der klinische Stellenwert von Acalabrutinib lässt sich nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend beurteilen. Acalabrutinib sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Neben BTK-Inhibitoren kommt gemäß vorliegender Evidenz bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren alternativ auch eine Therapie mit der Kombination Venetoclax + Obinutuzumab infrage. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab für die untersuchten Teilpopulationen jeweils kein Zusatznutzen gegenüber den entsprechenden Vergleichstherapien festgestellt. Da Therapiealternativen mit einem nachgewiesenen Zusatznutzen in vergleichbarer Behandlungssituation zur Verfügung stehen, erachtet der G-BA Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten, welche keine genetischen Risikofaktoren aufweisen, kann gemäß Leitlinien und schriftlicher Äußerung der Fachgesellschaft sowie der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren auch eine Chemoimmuntherapie in Betracht gezogen werden. Für Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren, die einen entsprechenden Allgemeinzustand aufweisen und bei denen keine relevanten Komorbiditäten dem entgegenstehen, wird unter den Chemoimmuntherapien

vorrangig eine Therapie mit FCR empfohlen. Sind Patientinnen und Patienten entsprechend der Kriterien Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet, können Chemoimmuntherapien bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper für diese in Betracht gezogen werden. Diesbezüglich wird auf die zugelassenen Therapieoptionen Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR) und Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (ClbO) abgestellt. Für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 durch den G-BA kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Bezüglich der genetischen Risikofaktoren sind den Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft neben den bereits berücksichtigten Faktoren 17p und TP53-Mutation auch eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) und ein komplexer Karyotyp zu entnehmen. Im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren kommt bislang dem komplexen Karyotyp in der Evidenz insgesamt nicht der gleiche Stellenwert zu. Vom G-BA werden demnach als genetische Risikofaktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder eine unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus werden die Therapieoptionen Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR], Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR) oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (ClbO) als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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.

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Patientenpopulationen gebildet werden:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind
- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanubrutinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, offenen, noch laufenden Phase-III-Studie SEQUOIA zugrunde. In der Studie wird Zanubrutinib mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) verglichen.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation (CD)-20-positiver CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Vorausgesetzt wurde, dass die Patientinnen und Patienten nicht für eine Therapie für FCR geeignet waren, weshalb ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die  $\geq 65$  Jahre alt waren oder jüngere Patientinnen und Patienten die entweder einen Cumulative-Illness-Rating-Scale (CIRS)-Wert  $> 6$  und/oder eine Kreatinin-Clearance  $< 70$  ml/min und/oder eine Vorgeschichte einer schweren Infektion oder multipler Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten der Studie SEQUOIA wurden einer von 4 Kohorten zugewiesen, wobei der aktiv kontrollierte Teil der Studie (Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab) die Kohorten 1 und 1a umfasst. In diesen beiden Kohorten wurden Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) eingeschlossen; die Kohorte 1a umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten aus chinesischen Studienzentren.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die vorliegende Nutzenbewertung die Daten einer Teilpopulation der Kohorte 1 vor. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen.

In der Kohorte 1 wurden insgesamt 479 Patientinnen und Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 241, Kontrollarm: N = 238). Die Stratifizierung erfolgte nach Alter ( $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre), Krankheitsstadium (Binet-Stadium C vs. A oder B), Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV)-Mutationsstatur (unmutiert vs. mutiert) und Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik).



Die vorgelegte Teilpopulation umfasst 104 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 106 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm. Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von  $\leq 2$ , wobei der Großteil einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufwies.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der Studie SEQUOIA wurden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende behandelt. Die Behandlung mit Zanubrutinib (orale Applikation) entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation von Zanubrutinib.

Im Kontrollarm wurden die Patientinnen und Patienten über maximal sechs Zyklen (je 28 Tage) behandelt. Die Behandlung mit Rituximab (intravenöse Applikation) erfolgte ebenfalls weitgehend gemäß Fachinformation. Für die Behandlung mit Bendamustin (intravenöse Applikation) liegen keine konkreten Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen vor, jedoch entspricht das Vorgehen in der Studie SEQUOIA dem Vorgehen der zur Kombination von Bendamustin und Rituximab im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien.

Die Studie SEQUOIA startete im Oktober 2017 und ist noch nicht abgeschlossen. Sie wurde an 153 Zentren in 16 Ländern in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation europäischer Abstammung (71 % im Prüfarm, 70 % im Kontrollarm) waren.

Im Dossier liegen insgesamt drei Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 7. Mai 2021 (prädefinierte Interimsanalyse der PFS nach 107 Ereignissen in Kohorte 1)
- Datenschnitt vom 7. September 2021 (prädefinierte Interimsanalyse für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt, der ursprünglich für die finale Analyse des PFS erwartet wurde)
- Datenschnitt vom 7. März 2022 (Follow-up Daten für das Gesamtüberleben; angeforderter Datenschnitt der Food and Drug Administration (FDA))

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 7. März 2022 herangezogen, für den Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

### Relevante Teilpopulation

Wie bereits oben beschrieben, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Teilpopulation der Kohorte 1 mit Patientinnen und Patienten vorgelegt, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen. Aus Sicht des G-BA ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Bildung dieser Teilpopulation grundsätzlich sachgerecht und die gebildete Teilpopulation ist geeignet, Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet abzubilden, die für eine Therapie mit BR infrage kommen.

Grundsätzlich stellen aber auch die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1a, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen, eine relevante Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten der Kohorte 1a an der Gesamtzahl der Kohorte 1 wird davon ausgegangen, dass die relevante Teilpopulation der Kohorte 1a keinen Einfluss auf das Ergebnis dieser Nutzenbewertung hat.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

In der Studie SEQUOIA ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Zanubrutinib gegenüber BR.

Für das Gesamtüberleben lässt sich somit kein Vor- oder Nachteil von Zanubrutinib gegenüber BR feststellen.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie SEQUOIA dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des PFS erfolgte durch den Prüfarzt, die Auswertung erfolgte verblindet durch eine ICR (unabhängige Prüfungskommission) gemäß den modifizierten Kriterien der iwCLL (International Workshop Group on CLL) mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedingte Lymphozytose bei Patienten mit CLL und gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation bei Patienten mit SLL ausgewertet.

Unter Zanubrutinib ist das PFS im Vergleich zu BR statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nicht symptombezogen, sondern überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie SEQUOIA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Es zeigt sich für keinen der erhobenen Endpunkte des Fragebogens zur Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Zanubrutinib gegenüber BR.

#### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wird in der Studie SEQUOIA mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Zanubrutinib gegenüber BR.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Morbidität werden weder Vor- noch Nachteile von Zanubrutinib festgestellt.

## Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie SEQUOIA wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Allein für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Zanubrutinib.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vor- noch ein Nachteil für Zanubrutinib festgestellt.

## Nebenwirkungen

Mit Dossier reicht der pharmazeutische Unternehmer Analysen zu den Nebenwirkungen ein, auf Basis derer aufgrund stark unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ausschließlich Aussagen zu den ersten 8 Monaten der Therapie getroffen werden können.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. diesbezüglich ergänzende Analysen für die Zeit bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. 90 Tage (BR) nach der letzten Dosis oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was später eintrat nachgereicht. Die medianen Beobachtungsdauern zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm sind dabei vergleichbar. Die nachgelieferten Daten werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Subgruppenanalysen zu den nachgelieferten Daten wurden nicht vorgelegt.

### *Unerwünschte Ereignisse gesamt*

In der Studie SEQUOIA traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Schwere UE*

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu BR.

### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen werden die Ergebnisse aus dem Dossier herangezogen, da dieser Endpunkt in der vorliegenden Datensituation nur Ereignisse umfasst, die während der Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. Aufgrund der zeitlich begrenzten Behandlungsdauer im Vergleichsarm der Studie SEQUOIA unterscheiden sich die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern für diesen Endpunkt. Die Daten sind somit ausschließlich für die ersten 8 Monate interpretierbar.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu BR.

### *Spezifische UE*

Für die Endpunkte Fieber (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs) sowie Übelkeit (UEs) und Hypotonie (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib.

Für den Endpunkt Blutungen (UEs) sowie Kontusion (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Zanubrutinib.

Für die Endpunkte Blutungen (schwere UEs), Herzerkrankungen (schwere UEs) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor, da aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaft intravenösen Gabe ausschließlich im Vergleichsarm gegenüber einer oralen Gabe im Interventionsarm keine vergleichenden Daten für diesen Endpunkt erhoben wurden.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.

### Gesamtbewertung / Fazit

Die Nutzenbewertung von Zanubrutinib als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, basiert auf Ergebnissen der Studie SEQUOIA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Bendamustin in Kombination mit Rituximab.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich keine Vor- oder Nachteile für Zanubrutinib.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls keine Vor- oder Nachteile für Zanubrutinib gegenüber BR.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.

Zusammenfassend ergibt sich eine relevante Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Zanubrutinib ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu BR vorliegt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III Studie SEQUOIA.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für den Endpunkt Abbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, sowie spezifischen SUEs und spezifischen schweren UEs wird als niedrig eingestuft. Allerdings ergibt sich eine wesentliche Unsicherheit durch fehlende Subgruppenanalysen für die nachgereichten Auswertungen zu den Nebenwirkungen, die für eine vollumfassende Abwägung des Zusatznutzens erforderlich sind.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels „Brukinsa“ mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

##### Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab sowie

mit Einschränkungen auf bestimmte Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie mit FCR, BR, ClbR oder ClbO.

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Teilpopulationen gebildet werden:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind
- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

#### Zur Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer Teilpopulation der Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber BR vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls weder Vor- noch Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE  $\geq$  3) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.

Zusammenfassend ergibt sich eine relevante Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede.

In der Gesamtbetrachtung wird für Zanubrutinib ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Subgruppenanalysen für die nachgereichten Auswertungen zu den Nebenwirkungen als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtbewertung wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber BR festgestellt.

#### Zur Patientengruppe b)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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

### Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

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 Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Bezogen auf die Gesamtpopulation aller Erwachsener mit neu diagnostizierter CLL ist die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers – bei geringen Unsicherheiten – in der Größenordnung plausibel.

## **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 Brukinsa (Wirkstoff: Zanubrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Februar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

### Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

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

Zur Kostendarstellung von Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab wurden vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen die Publikationen von Fischer K. et al.<sup>5</sup>, Eichhorst, B., et al.<sup>4</sup>, und Goede, V., et al.<sup>6</sup> herangezogen. Die Angaben zur Behandlungsdauer (6 Zyklen) basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Rituximab. Laut Fachinformation von Rituximab wird Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie über insgesamt 6 Zyklen verabreicht.

### 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Zanubrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich  oder  Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab <sup>2</sup>	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1  28-Tage Zyklus	6,0	<u>Zyklus 1:</u> 2  <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	7,0
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1 + 2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6 <sup>3</sup>	6,0	<u>Zyklus 1:</u> 4  <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	9,0
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]<sup>4</sup></i>				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages- Zyklus	6,0	3	18,0

<sup>2</sup> In Zyklus 1 wird die Rituximab-Dosis an 2 Tagen appliziert (50 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 325 mg/m<sup>2</sup> an Tag 2)

<sup>3</sup> Die erste Dosis Obinutuzumab wurde zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt.

<sup>4</sup> Eichhorst, B., et al., First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):928-942



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	3	18,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab<sup>5</sup></i>				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab<sup>6</sup></i>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Obinutuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 + 2, 8 und 15 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6,0	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	9,0

<sup>5</sup> Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3209-16 <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.2688>

<sup>6</sup> Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

## Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße 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>7</sup>.

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.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Zanubrutinib	320 mg  oder 160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1460 x 80 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
<i>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 50 mg/m <sup>2</sup> = 95 mg  Tag 2: 325 mg/m <sup>2</sup> = 617,5 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 95 mg  Tag 2: 617,5 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 1 x 100 mg  Tag 2: 2 x 100 mg + 1 x 500 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	7,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg

<sup>7</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
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Obinutuzumab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg  Tag 2: 900 mg  Tag 8 + 15: 1000 mg  <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg  Tag 2: 900 mg  Tag 8 + 15: 1000 mg  <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	1 x 1 000 mg	9,0	8 x 1 000 mg
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>					
Fludarabin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	18,0	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m <sup>2</sup> = 475 mg	475 mg	1 x 500 mg	18,0	18 x 500 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg  <u>Zyklus 2 – 6</u> Tag 1: 500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg  <u>Zyklus 2 – 6</u> Tag 1: 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg 1 x 500 mg  <u>Zyklus 2 – 6</u> Tag 1: 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]</i>					
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup> = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg  <u>Zyklus 2 – 6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg 1 x 500 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>					
Chlorambucil	0,5 mg/kg = 38,5 mg	38,5 mg	19 x 2 mg	12,0	228 x 2 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg 1 x 500 mg  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Chlorambucil	0,5 mg/kg = 38,5 mg	38,5 mg	19 x 2 mg	12,0	228 x 2 mg
Obinutuzumab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg  Tag 2: 900 mg  Tag 8 + 15: 1000 mg  <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg  Tag 2: 900 mg  Tag 8 + 15: 1000 mg  <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	1 x 1 000 mg	9,0	8 x 1 000 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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	5 995,07 €	2,00 €	581,30 €	5 411,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 852,87 €	2,00 €	236,41 €	5 614,46 €
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 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 819,89 €	2,00 €	172,53 €	1 645,36 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	2 649,21 €	2,00 €	253,73 €	2 393,48 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €
Fludarabin 50 mg	1 IFK	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,82 €	2,00 €	25,41 €	519,41 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	331,00 €	2,00 €	40,46 €	288,54 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,92 €	2,00 €	204,07 €	1 414,85 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,35 €	2,00 €	11,15 €	86,20 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	414,39 €	2,00 €	51,01 €	361,38 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	37,73 €	2,00 €	2,51 €	33,22 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 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.

### Prämedikation:

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 regelmäßig zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab sowie Obinutuzumab (in der Kombinationstherapie) 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>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>							
<i>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	7,0	47,58 €
Paracetamol <sup>8</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	7,0	3,01 €
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	9,0	63,44 €
Paracetamol <sup>8</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	9,0	3,01 €
Dexamethason <sup>8</sup> i.v. 5 x 4 mg	10 ILO à 4 mg	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €	9,0	72,25 €
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €
Paracetamol <sup>8</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €
Paracetamol <sup>8</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €

<sup>8</sup> Festbetrag

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
Paracetamol <sup>8</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	9,0	63,44 €
Paracetamol <sup>8</sup> (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	9,0	3,01 €
Dexamethason <sup>8</sup> (i.v. 5 x 4 mg)	10 ILO à 4 mg	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €	9,0	72,25 €

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Zanubrutinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ibrutinib, Rituximab, Bendamustin und Obinutuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls erforderlich. Da kein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis B zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Hepatitis B im Beschluss verzichtet.

#### 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 Zanubrutinib 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 8. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 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 Zanubrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 statt.



Mit Schreiben vom 3. Mai 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Mai 2023 übermittelt.

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. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. April 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	2. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	9. Mai 2023 30. Mai 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken