

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:
Marginalzonenlymphom (MZL), nach mind. 1 Vortherapie mit
Anti-CD20-Antikörper)

Vom 15. Juni 2023

Inhalt

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 3 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zanubrutinib (Brukinsa) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 4 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..... | 8 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung..... | 10 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 10 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 11 |
| 2.4 | Therapiekosten..... | 11 |
| 2.5 | Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib eingesetzt werden können..... | 19 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 20 |
| 4. | Verfahrensablauf | 20 |

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 allervon 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-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Zanubrutinib in dem Anwendungsgebiet „Marginalzonenlymphom“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben. Die Nutzenbewertung von Zanubrutinib in dem Anwendungsgebiet Marginalzonenlymphom beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Zanubrutinib in dem Anwendungsgebiet chronische lymphatische Leukämie, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes Marginalzonenlymphom gemäß 5. Kapitel § 8 Abs 2 Verfahrensordnung (VerfO), spätestens

sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt (4 Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes chronische lymphatische Leukämie).

Am 15. November 2022 hat Zanubrutinib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet chronische lymphatische Leukämie erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet Marginalzonenlymphom erfolgte am 28. Oktober 2022. Beide Zulassungserweiterungen werden 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.

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 VerFO des G-BA zum Wirkstoff Zanubrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet Marginalzonenlymphom 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) 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 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 1 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 zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin
- CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)
- CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)
- FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron) + Rituximab (bei Personen mit Resistenz auf CHOP)
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) 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. Es liegt kein Arzneimittel vor, welches eine explizite Zulassung für die Behandlung des Marginalzonenlymphoms aufweist. Marginalzonenlymphome werden den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Zulassung Bendamustin, Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat,

Methylprednisolon, Mitoxantron, Prednisolon, Prednison, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin zur Verfügung. Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome sind dabei nicht berücksichtigt

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie, die chirurgische Resektion (z. B. Splenektomie) sowie die allogene und autologe Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28.10.2022) vor:
- Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).
- 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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z.B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht und zudem eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib nicht angezeigt ist.

Eine adäquate Vortherapie der Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, wird in Abhängigkeit von der jeweiligen Entität vorausgesetzt, z.B. *Helicobacter pylori*-

Eradikation beim extranodalen Marginalzonenlymphom des Magens, Strahlentherapie beim nodalen Marginalzonenlymphom oder Splenektomie beim splenischen Marginalzonenlymphom.

Laut vorliegender Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) werden Patientinnen und Patienten mit einem vorbehandelten Marginalzonenlymphom weitgehend entsprechend den Empfehlungen zur Behandlung des folliculären Lymphoms (Grad 1-3A) behandelt. Demzufolge stellt eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie den Therapiestandard dar. In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung des rezidierten Marginalzonenlymphoms genannt.^{2,3,4,5,6,7}

Die Therapieentscheidung erfolgt regelhaft unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Faktoren, dabei richtet sich diese insbesondere nach der Vortherapie, dem Krankheitsverlauf (u.a. Dauer der vorherigen Remission seit vorheriger Therapie) und dem Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten. Auch der schriftlichen Äußerung der DGHO ist zu entnehmen, dass die Wahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Primärtherapie, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und den Komorbiditäten erfolgt.

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin Monotherapie, CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison), FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron) + Rituximab (bei Personen mit Resistenz auf CHOP), Chlorambucil Monotherapie und Cyclophosphamid Monotherapie, unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes bestimmt.

In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des Marginalzonenlymphoms sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt.

Folgende Bestandteile der in den Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's Lymphoma: diagnosis and management, 2016

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell Lymphomas, 2021

⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Primary Cutaneous Lymphomas, 2021

⁵ Alberta Health Services (AHS). Lymphoma, 2019

⁶ Prica A et al. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Practice Guideline, 2017

⁷ British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018

(AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V empfohlenen Kombinationschemotherapien sind für die vorliegende Indikation des Marginalzonenlymphoms jedoch nicht zugelassen: Fludarabin, Idelalisib, Ibrutinib, Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab. Wie zu Kriterium 3. ausgeführt liegt ein Beschluss des G-BA über die Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL vor (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts (BSG) zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

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:

- Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab
- CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison) + Rituximab
- CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) + Rituximab
- Chlorambucil + Rituximab
- Cyclophosphamid + Rituximab
- Lenalidomid + Rituximab
- Rituximab Monotherapie
- Idelalisib
- Ibrutinib

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 Zweckmäßigungsanforderungen im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V entspricht.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Zanubrutinib für die Behandlung Erwachsener mit rezidiertem oder refraktärem Marginalzonenlymphom.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanubrutinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Zanubrutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, legte der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Phase II-Studie MAGNOLIA sowie die einarmige Phase I/II-Studie BGB-3111-AU-003 vor.

Studie MAGNOLIA

In der Studie MAGNOLIA wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Behandlung, einschließlich mindestens einer CD20-gerichteten Therapie, erhalten haben, untersucht.

Die Studie wurde von Februar 2019 bis Mai 2022 in insgesamt 31 Studienzentren in Asien, Europa, Nordamerika sowie Neuseeland und Australien durchgeführt. Insgesamt wurden 68 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem histologisch bestätigten splenischen, nodalen und extranodalen MZL, die kein mindestens partielles Ansprechen erreicht haben oder eine dokumentierte Krankheitsprogression nach der letzten systemischen Therapie hatten. Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste ≤ 2 betragen.

Zanubrutinib wurde in einer Dosierung von 160 mg in 28-Tage-Zyklen zweimal täglich bis zu einer Progression der Erkrankung oder bis zum Eintritt nicht akzeptabler Toxizität oral verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates gemäß unabhängigem Review Komitee. Sekundäre Endpunkte beinhalten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Es wurden die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte von zwei Datenschnitten (vom 18.01.2021 und vom 04.05.2022) vorgelegt.

Studie BGB-3111-AU-003

Die nicht kontrollierte Phase I/II-Studie BGB-3111-AU-003 untersuchte Zanubrutinib bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Es wurden 20 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Marginalzonenlymphom in die Studie BGB-3111-AU-003 eingeschlossen.

Die Studie wurde von September 2014 bis März 2021 in insgesamt 24 Studienzentren in Asien, Europa Nordamerika, Australien und Neuseeland durchgeführt.

In Teil 1 der Studie (Dosisescalationsphase) erfolgte die Bestimmung der empfohlenen Zanubrutinib-Dosis für die Phase II. In Teil 2 (Dosisexpansionsphase) erfolgte die Bewertung von Zanubrutinib in der empfohlenen Phase-II-Dosis bei verschiedenen histologischen Subtypen von B-Zell-Neoplasien.

Es wurden Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem rezidiviertem oder refraktärem Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten, in die Studie BGB-3111-AU-003 eingeschlossen. 19 (95 %) der Patientinnen und Patienten hatten eine vorangegangene Rituximab-basierte Chemotherapie erhalten. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mindestens einen für eine Biopsie geeigneten Lymphknoten und einen ECOG-PS ≤ 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Therapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten hatten sowie Patientinnen und Patienten, die eine andauernde Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor oder –Induktor erhielten.

Zanubrutinib wurde in Behandlungszyklen von 28 Tagen in einer Dosierung von 160 mg zweimal täglich oder 320 mg einmal täglich, oral in Kapselform bis zu einer Progression der Erkrankung oder bis zum Eintritt nicht akzeptabler Toxizität verabreicht.

Primärer Endpunkt des Teils 2 der Studie BGB-3111-AU-003 waren Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie für die Patientinnen und Patienten mit MZL die Gesamtansprechrates. Sekundäre Endpunkte waren die Mortalität sowie Endpunkte der Kategorie Morbidität.

Es wurden Auswertungen zum Datenschnitt vom 31.03.2021 vorgelegt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-

Antikörper erhalten haben, liegen Ergebnisse der einarmigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 vor.

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Brukinsa“ mit dem Wirkstoff Zanubrutinib.

Zanubrutinib ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmigen Studien MAGNOLIA und BGB-3111-AU-003 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Erwachsenen mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, ist daher nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch als potenziell unterschätzt erachtet werden.

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers basiert auf Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Non-Hodgkin-Lymphomen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI). Ausgehend von einem Anteil von Marginalzonenlymphomen an allen Non-Hodgkin-Lymphomen von 5% - 15 % prognostiziert der pharmazeutische Unternehmer eine untere und eine obere Grenze der Fallzahl für das Jahr 2023. Zur Ermittlung des Anteils an Patientinnen und Patienten, für die eine Therapieindikation besteht, bezieht er sich auf Daten des MZL-Registers des Universitätsklinikums Ulm und geht davon aus, dass für 22% der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine „watch and wait“-Strategie angezeigt ist und im Umkehrschluss bei 78% der Patientinnen und Patienten ein behandlungsbedürftiges Marginalzonenlymphom vorliegt. Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper

erhalten haben und eine weitere Therapie benötigen, stellt der pharmazeutische Unternehmer auf den Anteil der Personen mit Folgetherapie nach einer Anti-CD20-Vortherapie, basierend auf Daten des MZL-Registers, ab.

Die resultierende Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation wird als potenziell unterschätzt erachtet, da zum einen Patientinnen und Patienten, die vor dem betrachteten Zeitraum diagnostiziert wurden, nicht berücksichtigt wurden. Weiterhin wird der Anteilswert für die Patientinnen und Patienten, für die eine „watch and wait“-Strategie nicht infrage kommt, als potenziell unterschätzt erachtet, da er sich lediglich auf den initialen Zeitpunkt bezieht und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapieindikation mit der Zeit zunimmt. Weiterhin wurde die Therapiebedürftigkeit über den Beginn der Folgetherapie definiert. Das Anwendungsgebiet umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten, die trotz Therapiebedürftigkeit bisher keine Folgetherapie erhalten haben. Diese Patientinnen und Patienten wären für die Berechnung der oberen Grenze zu berücksichtigen gewesen.

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: 1. März 2023):

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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. Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg und sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|--|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Zanubrutinib | kontinuierlich, 1 x täglich oder kontinuierlich, 2 x täglich | 365,0 | 1,0 | 365,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs (u.a. Dauer der Remission seit vorheriger Therapie) und des Allgemeinzustandes | | | | |
| <i>Monotherapien</i> | | | | |
| Bendamustin | Tag 1 und 2 eines 21-Tage- Zyklus | 17,4 | 2,0 | 34,8 |
| Cyclophosphamid | Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus | 17,4 | 1,0 | 17,4 |
| | oder Tag 1 eines 28- Tage-Zyklus | 13,0 | 1,0 | 13,0 |
| Chlorambucil ⁸ | Tag 1 - 5 eines 28-Tages-Zyklus | 13,0 | 5,0 | 65,0 |
| <i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i> | | | | |
| Fludarabin | Tag 1-3 eines 28-Tage-Zyklus | 4,0 – 8,0 | 3,0 | 12,0 – 24,0 |
| Cyclophosphamid | Tag 1-3 eines 28-Tage-Zyklus | 4,0 – 8,0 | 3,0 | 12,0 – 24,0 |
| Mitoxantron | Tag 1 eines 28- Tage-Zyklus | 4,0 – 8,0 | 1,0 | 4,0 – 8,0 |

8 Nickenig et al. (2006): German Low-Grade Lymphoma Study Group. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Cancer. 2006 Sep 1;107(5):1014-22

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|--------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Rituximab | Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus | 4,0 – 8,0 | 1,0 | 4,0 – 8,0 |
| <i>CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison) ⁹</i> | | | | |
| Cyclophosphamid | Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus | 6,0 | 1,0 | 6,0 |
| Doxorubicin | Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus | 6,0 | 1,0 | 6,0 |
| Vincristin | Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus | 6,0 | 1,0 | 6,0 |
| Prednisolon ¹⁰ | Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus | 6,0 | 5,0 | 30,0 |
| <i>CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) ¹¹</i> | | | | |
| Cyclophosphamid | Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus | 8,0 | 1,0 | 8,0 |
| Vincristin | Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus | 8,0 | 1,0 | 8,0 |
| Prednisolon ¹⁰ | Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus | 8,0 | 5,0 | 40,0 |

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 berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹².

Für die Anwendung des R-FCM-Regimes bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab in der Off-Label-Indikation „Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)“ werden in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie folgende Dosierungen angegeben: Fludarabin 25 mg/m²

⁹ Flinn IW et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHt study. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2944-52.

¹⁰ Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.

¹¹ Sarkozy et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 1;34(22):2575-82.

¹² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Körperoberfläche i.v., Tag 1-3, Cyclophosphamid 200 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1-3, Mitoxantron 8 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1 und Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche i.v. Tag 0. Dabei wird für das R-FCM-Regime eine Zyklusdauer von 28 Tagen mit einer Wiederholung von 4-8 Zyklen zugrunde gelegt.

Bei Kombination von Rituximab und zytostatischer Chemotherapie wurde bei CLL-Patienten während des ersten Zyklus häufig ein - teilweise auch klinisch kritisches - Tumorlysesyndrom beobachtet. Deshalb wird auch bei Patienten mit anderen Formen des niedrig malignen NHL, insbesondere wenn Patienten eine hohe Tumormasse aufweisen, empfohlen, beim ersten Zyklus Rituximab am Tag 0 mindestens 24 Stunden vor Beginn der zytostatischen Chemotherapie zu verabreichen, um ein kritisches Tumorlysesyndrom rechtzeitig zu erkennen und nicht durch sofort anschließende Gabe zytostatischer Chemotherapie zu verstärken. Erst wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren, kann das Intervall zwischen Rituximab und zytostatischer Chemotherapie verkürzt werden und Rituximab an Tag 1 verabreicht werden. Beim R-FCM-Regime wird bei Patienten mit hoher Tumormasse empfohlen, beim ersten Zyklus kein Mitoxantron zu verabreichen, sondern Mitoxantron erst zu verabreichen, wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---------------------------------------|--|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Zanubrutinib | 320 mg oder 160 mg | 320 mg | 4 x 80 mg | 365,0 | 1460 x 80 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Monotherapien</i> | | | | | |
| Bendamustin | 120 mg /m ² = 228 mg | 228 mg | 2 x 25 mg | 34,8 | 69,9 x 100 mg |
| | | | 2 x 100 mg | 34,8 | 69,9 x 25 mg |
| Cyclophosphamid | 600 – 900 mg/m ² = 1140 - 1710 mg | 1140 - 1710 mg | 1 x 1000 mg + 1 x 200 mg – 1 x 1000 mg + | 17,4 | 17,4 x 1000 mg + 17,4 x 200 mg – |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|--|--|--|---|---|
| | | | 4 x 200 mg | | 17,4 x 1000 mg + 69,9 x 200 mg |
| | | | | 13,0 | 13 x 1000 mg + 13 x 200 mg – 13 x 1000 mg + 52 x 200 mg |
| Chlorambucil ⁸ | 3 x 3 mg/m ² = 3 x 5,7 mg = 17,1 mg | 17,1 mg | 9 x 2 mg | 65,0 | 585 x 2 mg |
| <i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i> | | | | | |
| Fludarabin | 25 mg/m ² = 47,5 mg | 47,5 mg | 1 x 50 mg | 12,0 – 24,0 | 12 x 50 mg – 24 x 50 mg |
| Cyclophosphamid | 200 mg/m ² = 380 mg | 380 mg | 2 x 200 mg | 12,0 – 24,0 | 24 x 200 mg – 48 x 200 mg |
| Mitoxantron | 8 mg/m ² = 15,2 mg | 15,2 mg | 1 x 20 mg | 4,0 – 8,0 | 4 x 20 mg – 8 x 20 mg |
| Rituximab | 375 mg/m ² = 712,5 mg | 712,5 mg | 1 x 500 mg 3 x 100 mg | 4,0 – 8,0 | 4 x 500 mg + 12 x 100 mg – 8 x 500 mg + 24 x 100 mg |
| <i>CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison)</i> | | | | | |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m ² = 1425 mg | 1 425 mg | 1 x 1000 mg + 1 x 500 mg | 6,0 | 6 x 1000 mg + 6 x 500 mg |
| Doxorubicin | 50 mg/m ² = 95 mg | 95 mg | 1 x 100 mg | 6,0 | 6 x 100 mg |
| Vincristin | 1,4 mg/m ² , max. 2 mg | 2 mg | 1 x 2 mg | 6,0 | 6 x 2 mg |
| Prednisolon ¹⁰ | 100 mg | 100 mg | 5 x 20 mg | 30,0 | 150 x 20 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|--|--|---|--|
| CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) | | | | | |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m ² = 1425 mg | 1 425 mg | 1 x 1000 mg + 1 x 500 mg | 6,0 | 6 x 1000 mg + 6 x 500 mg |
| Vincristin | 1,4 mg/m ² , maximal 2 mg | 2 mg | 1 x 2 mg | 8,0 | 8 x 2 mg |
| Prednisolon ¹⁰ | 100 mg | 100 mg | 5 x 20 mg | 40,0 | 200 x 20 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenaufschlagpreis) | 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 | | | | | |
| <i>Monotherapien</i> | | | | | |
| Bendamustin 25 mg | 5 PIK | 374,78 € | 2,00 € | 17,25 € | 355,53 € |
| Bendamustin 100 mg | 5 PIK | 1 465,25 € | 2,00 € | 69,00 € | 1 394,25 € |
| Cyclophosphamid 200 mg | 10 PIJ | 62,76 € | 2,00 € | 4,89 € | 55,87 € |
| Cyclophosphamid 1000 mg | 6 PIJ | 127,41 € | 2,00 € | 11,02 € | 114,39 € |
| Chlorambucil 2 mg (+ Prednison) | 50 FTA | 37,73 € | 2,00 € | 2,51 € | 33,22 € |
| <i>R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i> | | | | | |
| Fludarabin 25 mg/ml | 5 KII | 550,82 € | 2,00 € | 25,60 € | 523,22 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Cyclophosphamid 200 mg | 10 PIJ | 62,76 € | 2,00 € | 4,89 € | 55,87 € |
| Mitoxantron 20 mg/10 ml | 1 IFK | 235,54 € | 2,00 € | 10,64 € | 222,90 € |
| 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 € |
| <i>CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison) / CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison)</i> | | | | | |
| Cyclophosphamid 500 mg | 6 PIJ | 84,41 € | 2,00 € | 9,25 € | 73,16 € |
| Cyclophosphamid 1000 mg | 6 PIJ | 127,41 € | 2,00 € | 11,02 € | 114,39 € |
| Doxorubicin 100 mg | 1 IFK | 285,75 € | 2,00 € | 21,71 € | 262,04 € |
| Vincristin 1 mg/ml | 1 ILO | 37,63 € | 2,00 € | 1,25 € | 34,38 € |
| Prednisolon 20 mg | 100 TAB | 21,59 € | 2,00 € | 0,82 € | 18,77 € |
| Prednisolon 20 mg | 50 TAB | 16,89 € | 2,00 € | 0,44 € | 14,45 € |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 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.

Diagnostik einer Hepatitis B - Infektion

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Rituximab eingeleitet wird. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Hepatitis B 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 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.

Im Rahmen einer Prämedikation fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab (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/Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|------------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | |
| <i>R-FCM vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i> | | | | | | | |
| HBV-Diagnostik für Rituximab | | | | | | | |
| HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781) | | - | | | 5,50 € | 1,0 | 5,50 € |
| Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614) | | - | | | 5,90 € | 1,0 | 5,90 € |
| Prämedikation für Rituximab | | | | | | | |
| Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.) | 5 ILO à 4 mg | 23,67 € | 2,00 € | 5,81 € | 15,86 € | 4,0 – 8,0 | 31,72 € – 63,44 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr |
|--|------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|------------------------------------|
| Paracetamol (500 mg – 1000 mg, p.o.) | 10 TAB à 500 mg | 2,96 € | 0,15 € | 0,13 € | 2,68 € | 4,0 – 8,0 | 2,68 € - 3,01 € |
| | 10 TAB à 1000 mg | 3,32 € | 0,17 € | 0,14 € | 3,01 € | | |
| Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten | | | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 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 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 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 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.

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 | 25. Januar 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 |
| 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