

# 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 (Morbus Waldenström, Erstlinie (Chemo-  
Immuntherapie ungeeignet) oder nach mind. 1 Vortherapie)

Vom 16. Juni 2022

## 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.....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>18</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 folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Zanubrutinib ist der 15. Dezember 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Dezember 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2022 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 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 Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.06.2022):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder Erwachsene ohne Vortherapie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie

---

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

### 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. Neben Zanubrutinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Ibrutinib, Cytarabin, Doxorubicin, Mitoxantron, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Prednison, Prednisolon und Dexamethason.

Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf. Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad sind nicht berücksichtigt worden.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell sowohl die allogene als auch die autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass beide Optionen zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib nicht angezeigt sind. Des Weiteren ist die Plasmapherese eine relevante nicht-medikamentöse Therapieoption im Anwendungsgebiet. Diese wird jedoch in der Regel nur kurzfristig und mit supportivem Charakter bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms unabhängig von der antineoplastischen Therapie angewendet und ist somit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Unabhängig davon sollte den Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen

Studie eine Plasmapherese bei Vorliegen von Symptomen einer Hyperviskosität angeboten werden.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ibrutinib – Beschluss vom 21. Juli 2016
- Ibrutinib (Kombination mit Rituximab) – Beschluss vom 20. Februar 2020

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use); Teil A (Stand 03.03.2022):

- VI. 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)

zu 4. Der allgemein 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) vor.

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

In der vorliegenden Evidenz sowie der schriftlichen Äußerung der DGHO zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden verschiedene Therapieregime für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation empfohlen. Die Therapieentscheidung hängt dabei zum einen insbesondere von dem Allgemeinzustand der Person ab. Zum anderen spielen für Erwachsene, welche bereits eine vorangegangene Therapie erhalten haben, zusätzlich insbesondere Vortherapien sowie die Remissionsdauer nach initialer Therapie eine Rolle.

Sowohl in der Erstlinie wie auch in der Zweitlinie werden verschiedene Rituximab-basierte Chemo-Immuntherapien benannt, wobei in Abhängigkeit von der Remissionsdauer auch eine Re-Therapie mit dem bereits in der Erstlinientherapie verwendeten Protokoll in Betracht kommt. Darüber hinaus wird in der vorliegenden

Evidenz auch Bortezomib-basierten Behandlungsregimen sowie Ibrutinib als Monotherapie und in Kombination mit Rituximab ein relevanter Stellenwert beigemessen.

Für Patientinnen und Patienten, die vornehmlich aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands initial nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen, stellen insbesondere eine Monotherapie mit Ibrutinib oder Rituximab relevante Behandlungsoptionen dar.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Im Detail werden die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab in der vorliegenden Evidenz und der schriftlichen Äußerung der DGHO als relevante Therapieoptionen aufgeführt. Die Wirkstoffe Bortezomib und Rituximab sind jedoch, mit Ausnahme der Kombination Ibrutinib + Rituximab, für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Bendamustin ist ausschließlich als Monotherapie zur Behandlung von mit Rituximab bzw. Rituximab-haltigen Therapien vorbehandelten, indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. von Leitlinien empfohlenen Arzneimitteltherapien.

Für Ibrutinib als Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Erwachsenen, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ist gemäß G-BA Beschluss vom 21. Juli 2016 ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Auch für die Kombinationstherapie Ibrutinib + Rituximab wurde mit G-BA Beschluss vom 20. Februar 2020 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. In beiden Nutzenbewertungsverfahren lagen jeweils keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie werden Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als geeignete Komparatoren angesehen.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende

Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanubrutinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der laufenden, offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt.

In die Studie ASPEN wurden Erwachsene mit Morbus Waldenström eingeschlossen, die eine vorherige Therapie erhalten hatten und eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung aufwiesen, sowie Erwachsene ohne Vortherapie, für die eine Chemoimmuntherapie nach ärztlicher Einschätzung nicht geeignet war. Alle eingeschlossenen Personen mussten mindestens eines der Kriterien für die Indikation zur Therapie des Morbus Waldenström nach dem International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)<sup>2</sup> aufweisen.

Die Studie ASPEN wurde in zwei Kohorten basierend auf dem MYD88-Mutationsstatus der Erwachsenen unterteilt. In Kohorte 1 wurden Personen mit einer MYD88-Mutation und in Kohorte 2 Personen mit Wildtyp-MYD88 oder unbestimmten MYD88-Mutationsstatus eingeschlossen. In Kohorte 1 wurde der Einsatz von Zanubrutinib gegenüber einer Monotherapie mit Ibrutinib verglichen. Kohorte 2 wurde ohne einen Vergleichsarm durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der aktiv kontrollierten Kohorte 1 heran. Die Ergebnisse der nicht vergleichend durchgeführten Kohorte 2 werden durch den pharmazeutischen Unternehmer nur ergänzend dargestellt. Da Kohorte 2 keinen Vergleich von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt, wird diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

In Kohorte 1 der ASPEN-Studie wurden insgesamt 201 Erwachsene randomisiert (Zanubrutinib: N= 102; Ibrutinib: N = 99). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4)-Mutationsstatus und der Anzahl vorheriger Therapien.

---

<sup>2</sup> Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood 2014; 124(9): 1404-1411.

Die Behandlung mit Ibrutinib und Zanubrutinib erfolgte gemäß Fachinformation. Sofern klinisch angezeigt, konnte bei den Erwachsenen in den ersten beiden Zyklen eine Plasmapherese durchgeführt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Ansprechrate, welche sowohl ein komplettes als auch ein sehr gutes partielles Ansprechen beinhaltet. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst.

Die seit 2017 laufende Studie ASPEN wird in 60 Studienzentren in Europa, Australien und Amerika durchgeführt. Für die Nutzenbewertung waren zwei Datenschnitte verfügbar. Bei dem ersten Datenschnitt vom 31. August 2019 handelt es sich um einen prä-spezifizierten Datenschnitt  $\geq 15$  Monate nachdem 90 % der Personen mit rezidiviertem oder refraktärem Morbus Waldenström rekrutiert wurden. Der zweite Datenschnitt vom 31. August 2020 wurde seitens der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angefordert.

#### Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ASPEN inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung als nicht verwertbar erachtet wurden.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 1. Datenschnitt vom 31. August 2019 vor, jedoch nicht zu allen relevanten, patientenberichteten Endpunkten. In der Studie ASPEN wurde die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS) und EORTC QLQ-C30 erfasst. Für die VAS des EQ-5D legt der pharmazeutische Unternehmer keine Ergebnisse vor. Darüber hinaus wertet er für den EORTC QLQ-C30 ausschließlich ausgewählte Skalen aus (vier Symptomskalen zu Fatigue, Schmerz, Appetitverlust, Diarrhö und die Skala zum globalen Gesundheitszustand). Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass alle 15 Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, dass im Dossier selektiv diejenigen Skalen ausgewertet wurden, welche der pharmazeutische Unternehmer als patientenrelevant erachtet. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da laut Dossievorlage grundsätzlich alle erhobenen relevanten Endpunkte im Dossier vorzulegen sind.

Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer keine vollständigen Subgruppenanalysen für den Datenschnitt vom 31. August 2019 vor. Der pharmazeutische Unternehmer



berücksichtigt ausschließlich das Merkmal Behandlungsstatus zu Studienbeginn, gibt jedoch keine Ergebnisse aus einer Interaktionstestung an. Den Verzicht auf Subgruppenanalysen für weitere potentielle Effektmodifikatoren sowie auf die Interaktionstestung begründet der pharmazeutische Unternehmer damit, dass Subgruppenanalysen in der Studie ASPEN nur für den primären Endpunkt und für die Merkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrum und Land a priori definiert gewesen seien. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass für die untersuchten Merkmale keine signifikante Effektmodifikation für den primären Endpunkt festgestellt werden konnte und somit auch für die weiteren Endpunkte keine Effektmodifikation zu erwarten sei. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da gemäß Dossievorlagen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten Subgruppenanalysen nach den in den Vorlagen genannten Kriterien vorzulegen sind, sofern notwendig auch durch eine post hoc Analyse.

Die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 31. August 2020 stellt der pharmazeutische Unternehmer lediglich deskriptiv dar. Hierbei fehlen die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkte vollständig. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass im Rahmen dieses nicht-präspezifizierten, von der EMA angeforderten Datenschnittes nicht alle Endpunkte evaluiert wurden. Allerdings ist in den Dossievorlagen ausgeführt, dass sowohl die Darstellung von a priori definierten als auch von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich ist und dass Auswertungen zu den aufgeführten Datenschnitten vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte durchgeführt und vorgelegt werden sollen. Dies gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. In diesem Zusammenhang wird es insbesondere kritisch gesehen, dass davon auszugehen ist, dass zum 2. Datenschnitt Daten zu patientenberichteten Endpunkten in bedeutsamen Umfang hinzukommen. Die Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte in der Studie ASPEN erfolgte bis zum Behandlungsende und gemäß Studienunterlagen waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitte noch 75 % der Personen im Zanubrutinib-Arm und 68 % der Personen im Ibrutinib-Arm unter Beobachtung.

Darüber hinaus sind die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Auswertungen unzureichend aufbereitet. Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 eine „constrained longitudinal Data Analysis“ (cLDA) vor. Für die Skala „globaler Gesundheitszustand“ liegen Auswertungen auf Basis eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) vor. Bei der cLDA scheint es sich um eine Auswertung zum Behandlungsende zu handeln, bei der offenbar für den 1. Datenschnitt nur für 4 bzw. 9 Erwachsene des Interventions- bzw. Vergleichsarms Erhebungen vorlagen. Aus den vorgelegten Abbildungen zum Studienverlauf lässt sich schließen, dass zum 1. Datenschnitt zu Zyklus 19 nur für > 60 % bzw. > 50 % der Personen Erhebungen erfolgt sind. Eine Aufbereitung der Rücklaufquoten zu den beiden Datenschnitten wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Es bleibt unklar, weshalb der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich für die Skala globaler Gesundheitszustand

MMRM-Analysen vorlegt. Weiterhin berichtet der pharmazeutische Unternehmer für die Skala „globaler Gesundheitszustand“ des EORTC-QLQ-C30 deskriptiv, wie viele Personen sich zum Behandlungsende „verbessert“ oder „verschlechtert“ haben oder „stabil“ geblieben sind. Angaben dazu, auf Basis welcher Kriterien diese Kategorisierung durchgeführt wird, liegen nicht vor. Daher können die vorgelegten Daten nicht sinnvoll interpretiert werden.

Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auch keine Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern und zu antineoplastischen Folgetherapien vor, wodurch eine adäquate Bewertung der Studiendaten zusätzlich erschwert wird.

Insgesamt wird vom IQWiG konstatiert, dass aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die inhaltliche Prüfung des Dossiers im Rahmen der Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens nicht den in den Modulen 1 bis 5 bestimmten Anforderungen entspricht, insbesondere den Anforderungen an die methodische Darlegung der Nachweise entsprechend den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, weil insoweit gravierende Unzulänglichkeiten festzustellen sind, kann der G-BA zu dem Ergebnis kommen, dass die vorgelegten Nachweise nicht ausreichen, um daraus Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerfO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des 1. und 2. Datenschnittes nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten

handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Insbesondere berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der nachgereichten Daten weiterhin die zum 2. Datenschnitt hinzukommenden Daten zu den patientenberichteten Endpunkten nicht adäquat. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analyse zu Zyklus 7 und zu Zyklus 13 eingereicht. Obwohl zu Zyklus 19 die Rücklaufquoten zum 2. Datenschnitt weiterhin bei  $\geq 70\%$  liegen, bezieht der pharmazeutische Unternehmer diese Daten im MMRM-Modell nicht mit ein. Somit ist der seitens des IQWiG in der Nutzenbewertung aufgeführte Kritikpunkt zur Nicht-Berücksichtigung der hinzukommenden Daten zu patientenberichteten Endpunkte zum 2. Datenschnitt nicht behoben.

Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten macht es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerfO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV keine Amtsermittlungspflicht.

Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO 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 Erwachsener mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Erwachsenen, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie bestimmt. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie werden Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Ibrutinib, Ibrutinib + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als geeignete Komparatoren angesehen.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der offenen Phase III-Studie ASPEN vorgelegt (Zanubrutinib versus Ibrutinib).

Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Dossier lagen für keine der beiden verfügbaren Datenschnitte vollständige Auswertungen zu in der Studie erhobenen, patientenberichteten Endpunkten vor. Zudem fehlten vollständige Subgruppenanalysen und es lagen Mängel in der Auswertung der vorgelegten patientenberichteten Endpunkte vor.

Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO nicht belegt ist.

## **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 mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers basiert auf den Patientenzahlen des Beschlusses zu Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016) und einer angenommenen Steigerungsrate basierend auf dem Beschluss zu Ibrutinib + Rituximab (Beschluss vom 20. Februar 2020).

Die GKV-Routinedatenanalyse auf der die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Ibrutinib von 2016 beruhen, bezieht sich ausschließlich auf Personen, die eine Chemotherapie erhalten haben. Anhand dieser Daten ist somit eine Eingrenzung der Personen, die für eine Erstlinientherapie mit Zanubrutinib infrage kommt, nicht möglich. Zudem ist davon auszugehen, dass die Versorgungssituation im Jahr 2021 im Hinblick auf die eingesetzten Wirkstoffe sowie ihre Verordnungshäufigkeit von den Ergebnissen der Routinedatenanalyse abweicht, beispielsweise aufgrund der Zulassung der Ibrutinib-Kombinations- bzw. Monotherapie.

Für die Anzahl der vorbehandelten Personen wurden anhand der Routinedatenanalyse auch solche berücksichtigt, welche in den Vorjahren eine Chemotherapie erhalten haben, ohne dabei einzuschränken, dass die Personen aufgrund eines Rezidivs oder einer Refraktärität tatsächlich eine Folgetherapie benötigen und für eine Behandlung mit Zanubrutinib infrage

kommen. Zudem sind Personen mit einer Folgetherapie im Betrachtungsjahr bereits in einem anderen Anteilswert enthalten. Insgesamt führt das Vorgehen tendenziell zu einer Überschätzung.

Weiterhin ist die verwendete Steigerungsrate aus dem Verfahren zu Ibrutinib + Rituximab von 2019 mit Unsicherheiten behaftet. Es ist nicht auszuschließen, dass sich auf Basis aktueller Daten des Robert-Koch-Instituts zur Entwicklung der übergeordneten Indikation Non-Hodgkin-Lymphom eine höhere Patientenzahl zum Jahr 2021 im Vergleich zu dem Verfahren aus dem Jahr 2016 ergibt.

### 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: 5. April 2022):

[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 Erwachsenen mit Morbus Waldenström 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: 1. Juni 2022).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib	1 täglich oder 2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie <sup>a</sup>				
Ibrutinib Monotherapie				
Ibrutinib	1 x täglich	365	1	365
Ibrutinib + Rituximab				
Ibrutinib	1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Woche 1 – 4: 1 x alle 7 Tage Woche 17 – 20: 1 x alle 7 Tage	2	4	8
a Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als Monotherapie stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen keine Kosten dargestellt.				

### Verbrauch:

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.

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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße:

1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>3</sup>

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	160 mg oder 320 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und ggf. von Vortherapien und von der Remissionsdauer nach initialer Therapie <sup>a</sup>					
Ibrutinib Monotherapie					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Ibrutinib + Rituximab					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	3 x 100 mg + 1 x 500 mg	8	24 x 100 mg + 8 x 500 mg
<p>a Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab, Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib + Rituximab und Rituximab als Monotherapie stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen keine Kosten dargestellt.</p>					

#### 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.

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	6 563,80 €	1,77 €	371,57 €	6 190,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 852,87 €	1,77 €	0,00 €	5 851,10 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,30 €	1,77 €	84,18 €	1 691,35 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,18 €	1,77 €	33,50 €	681,91 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels 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 Zanubrutinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ibrutinib und Rituximab 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.

#### *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 Kombination mit Ibrutinib) als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr	Kosten pro Packung oder Leistung	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Zanubrutinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie Ibrutinib (Monotherapie), Ibrutinib + Rituximab				
Rituximab	<i>Prämedikation</i>			
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg	8	15,19 € <sup>4</sup>	60,76 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1000 mg	8	1,36 € <sup>5</sup>	1,36 €

#### 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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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

<sup>4</sup> nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V

<sup>5</sup> Errechnet sich aus dem Apothekenabgabepreis von 1,50 € abzüglich 0,08 € (Abschlag nach 130 SGB V) und 0,06 € (Abschlag nach 130 a SB V).

auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **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 26. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Dezember 2021 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 2021 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 11. März 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	04.05.2022; 18.05.2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken