

# Tragende Gründe

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen  
(Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)

Vom 5. August 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## 1. Rechtsgrundlage

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen ist der 15. Februar 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 15. Februar 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus) gemäß Fachinformation**

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.08.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

#### **Begründung:**

Zur Bewertung des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der einarmigen pivotalen Zulassungsstudie ZUMA-2 dargelegt. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zudem einen indirekten Vergleich zur Studie ZUMA-2 basierend auf einer Metaanalyse externer Kontrollstudien dargestellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer weiterhin ein indirekter Vergleich zur Studie ZUMA-2 auf Basis der externen Kontrollstudie SCHOLAR-2 nachgereicht.

#### *Studie ZUMA-2*

Bei der Studie ZUMA-2 handelt es sich um eine einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen (KTE-X19) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktären Mantelzell-Lymphom.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem pathologisch bestätigten Mantelzell-Lymphom mit dokumentierter Cyclin-D1-Überexpression oder mit dokumentierter Translokation t(11;14), welche bis zu fünf vorherige Therapien erhalten haben, darunter eine Anthrazyklin oder Bendamustinhaltige Chemotherapie, einen anti-CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper und einen BTK-Inhibitor (Acalabrutinib oder Ibrutinib).

Die Patienten wurden in zwei Kohorten eingeteilt. In Kohorte 1 sollten Patienten mit  $2 \times 10^6$  Zellen pro kg Körpergewicht behandelt werden, wobei auch 10 Patienten eingeschlossen werden sollten, welche mit Axicabtagen Ciloleucel behandelt werden. Für die in Kohorte 2 eingeschlossenen Patienten war eine Dosierung von  $0,5 \times 10^6$  Zellen vorgesehen. Für die Nutzenbewertung relevant sind nur die Patienten aus Kohorte 1, welche mit der

zulassungskonformen Dosierung autologer Anti-CD19-transduzierter CD3-positiver Zellen behandelt worden sind.

Die Studie gliederte sich in mehrere Studienabschnitte auf. Sie startete mit einer Screening-Phase, innerhalb welcher 97 Patienten identifiziert wurden. Von diesen wurden nachfolgend 74 Patienten in Kohorte 1 (nachfolgend FAS-Population) und 17 Patienten in Kohorte 2 eingeschlossen und eine Leukapherese durchgeführt. Daran anschließend konnte nach ärztlichem Ermessen eine Brückenchemotherapie durchgeführt werden. Erlaubte Therapieoptionen für die Brückenchemotherapie waren Dexamethason, Ibrutinib und Acalabrutinib. Die Brückenchemotherapie musste 5 Tage vor Beginn der Konditionierungsphase abgeschlossen sein. 38 % der FAS-Population hatte eine Brückenchemotherapie erhalten.

Nach konditionierender Chemotherapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid erfolgte stationär im Krankenhaus die Verabreichung des Prüfproduktes: 68 Patienten der Kohorte 1 erhielten eine Infusion autologer Anti-CD19-transduzierter CD3-positiver Zellen (KTE-X19). Diese stellen die mITT-/Sicherheitspopulation dar. Im Median lag bei diesen eine Zeit von 27 Tagen zwischen Studieneinschluss / Leukapherese und Infusion autologer Anti-CD19-transduzierter CD3-positiver Zellen (KTE-X19) vor. 6 Patienten brachen die Studie vor Erhalt der Infusion ab. Gründe waren Tod (n = 4), Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 1) und andere (n = 1).

In der nachfolgenden Post-Treatment-Phase, innerhalb welcher eine Nachbeobachtung bis 3 Monate nach CAR-T-Zell-Infusion vorgesehen war, erfolgte eine vollständige Erfassung aller unerwünschten Ereignisse (UE)/ schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Nach diesen 3 Monaten gingen die Patienten regelhaft in die bis zu 15 Jahre andauernde Langzeitbeobachtungsphase über. Innerhalb dieser fokussierte sich die Nachbeobachtung auf Überleben, Erkrankungsstatus und innerhalb der ersten 24 Monate ebenfalls auf spezifische UE/SUE.

Patienten, welche zu Monat 3 ein komplettes oder teilweises Ansprechen zeigten und bei denen nachfolgend ein Progress auftrat, konnten erneut einer CAR-T-Zellinfusion zugeführt werden.

Die Patienten der FAS-Population waren im Median 65,0 Jahre alt. 84% der eingeschlossenen Patienten waren männlich. Die Patienten wiesen einen ECOG-Performancestatus von 0 (64 %) oder 1 (36 %) auf. Bei 54 % der FAS-Population lag morphologisch ein klassisches und bei 26 % ein blastoides Mantelzell-Lymphom vor. Bei 49 Patienten der FAS-Population war der biologische Marker Ki-67 bestimmt worden. Von diesen wiesen 40 Patienten einen Ki-67  $\geq$  30 % auf. In der FAS-Population wiesen 18 % der Patienten ein hohes, 41 % ein mittleres und 39 % ein niedriges Risiko gemäß s-MIPI (vereinfachter MCL Internationaler Prognostischer Index) auf.

18 % der Patienten der FAS-Population hatte zuvor zwei Vortherapien, 46 % drei Vortherapien, 20 % vier Vortherapien und 15 % bereits fünf Vortherapien erhalten. 42 % der Patienten waren bereits mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt worden.

Die Studie wurde in 33 Zentren überwiegend in den USA sowie in Frankreich, Deutschland und Niederlande durchgeführt wird. Die Studie wurde im Mai 2016 gestartet und ist derzeit noch laufend.

Im Dossier hatte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Datenschnitte vom 24. Juli 2019 (primäre Analyse) und vom 31. Dezember 2019 (Update-Analyse auf Verlangen der EMA) vorgelegt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion betrug zu diesen Datenschnitten 10,3 bzw. 14,2 Monate.

Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse des Datenschnittes vom 31. Dezember 2020 nachgereicht. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers handelt es sich hierbei um eine präspezifizierte Update-Analyse, deren Daten zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar waren. Die mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion betrug zu diesem Datenschnitt 25,5 Monate. Aufgrund der längeren Nachbeobachtungsdauer wird in der Nutzenbewertung vorrangig auf diesen Datenschnitt abgestellt.

#### *Indirekter Vergleich - Metaanalyse*

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) basierend auf einer Metaanalyse acht externer Kontrollstudien dargelegt. Es handelt sich hierbei um die Studien Dreyling et al. 2016, Epperla et al. 2017, Eyre et al. 2019, Jain et al. 2018, Martin et al. 2016, McCulloch et al. 2020, Regny et al. 2019 und Wang et al. 2017. Dabei wurden für den Vergleich des Gesamtüberlebens vier Studien, des Progressionsfreies Überlebens zwei Studien und der Objektiven Ansprechrate acht Studien herangezogen.

Nur bei der Studie von Dreyling et al. 2016 handelt es sich um eine klinische Studie mit ähnlichen Einschlusskriterien wie der Studie ZUMA-2, wobei auch für die relevante Subgruppe der Studie Dreyling keine Baseline-Charakteristika vorliegen. Insgesamt fehlen für die Studien der Metaanalyse detaillierte Angaben unter anderem zu Einschlusskriterien, Patientenfluss, Baseline-Charakteristika und Operationalisierung der Endpunkte, welche notwendig wären um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 nachzuweisen. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der Einschlusskriterien in der Studie ZUMA-2 eine fittere Population abgebildet ist als in den externen Kontrollstudien. Infolge fehlender Daten kann innerhalb des MAICs keine adäquate Adjustierung unter Berücksichtigung aller relevanten Effektmodifikatoren und prognostischer Faktoren erfolgen. Somit kann auf Basis der vorgelegten Analysen ein valider, kausaler Effekt nicht abgeschätzt werden. Aufgrund dessen wird der indirekte Vergleich zur Metaanalyse in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### *Indirekter Vergleich - SCHOLAR-2*

Der pharmazeutische Unternehmer hat innerhalb des Stellungnahmeverfahrens einen indirekten Vergleich zu der Studie SCHOLAR-2 nachgereicht. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Daten der Studie SCHOLAR-2 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht verfügbar.

Bei der Studie SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, für welche individuelle Patientendaten aus Patientenakten in Zentren in Dänemark, Deutschland, Spanien, Italien, Schweden und Großbritannien extrahiert wurden. Die Zentren waren anhand a priori definierter Einschlusskriterien selektiert. Zum Teil wurden auch Daten aus einem Register des European MCL Network berücksichtigt, wobei bei diesen unklar ist, ob diese retrospektiv erhoben worden sind.

In die Studie SCHOLAR-2 wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktären Mantelzell-Lymphom eingeschlossen, welche im Zeitraum Juli 2012 – Juli 2018 eine BTK-Therapie

erhalten hatten und auf diese progredient waren oder diese aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen. Desweiteren mussten die Patienten nach der BTK-Therapie erneut aktiv therapiert worden sein, wobei sie keine CAR-T-Therapie oder andere genetisch modifizierte Therapie erhalten haben durften. Im SAP zum indirekten Vergleich wurde zudem hinsichtlich der Vergleichbarkeit zur Population der ZUMA-2-Studie definiert, dass der ECOG-Status (0-1), keine vorherige allogene Stammzelltransplantation, nicht mehr als fünf vorherige Therapielinien, sowie eine Behandlung mit Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie und Anti-CD20-monoklonale Antikörpern als wichtige Kriterien zu berücksichtigen sind. Da davon ausgegangen wurde, dass die Anwendung jedoch zu einer deutlichen Reduzierung des Stichprobenumfangs führen würde, sollte nur der ECOG-Status als Ein-/Ausschlusskriterium berücksichtigt werden und die weiteren Faktoren innerhalb von Sensitivitätsanalysen adressiert werden. Aufgrund einer zu kleinen Stichprobe der Hauptanalyse wurden diese jedoch nicht durchgeführt. Vor dem Hintergrund der weiteren Ein-/Ausschlusskriterien ist davon auszugehen, dass ein nicht vernachlässigbarer Anteil der Patientenpopulation der Studie SCHOLAR-2 nicht der Population der Studie ZUMA-2 entspricht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat 2 Kohorten in der Studie SCHOLAR-2 für den indirekten Vergleich definiert. Studienteilnehmer, die einen ECOG-Status von 0 oder 1 aufwiesen und die erste auf den BTK-Inhibitor folgende Therapie nicht nach dem 30. Juni 2019 begonnen haben, wurden in die Initial-line-Kohorte aufgenommen (n = 59). In die Period-prevalence-Kohorte wurden Studienteilnehmer eingeschlossen, welche eine (nicht zwangsläufig direkt) auf den BTK-Inhibitor-folgende Therapie zwischen dem 1. November 2015 und 31. Juli 2018 (entspricht dem Zeitraum vom Start der ZUMA-2 Studie bis ca. 12 Monate vor Zeitpunkt der primären Analyse) begonnen haben (n = 40). Da in der Studie ZUMA-2 ebenfalls nicht allein die direkt auf den BTK-Inhibitor folgende Therapielinie untersucht wurde und eine bessere Übereinstimmung der Beobachtungszeit vorliegt, erscheint von den definierten Kohorten die Period-Prevalence-Kohorte am geeignetsten für die Nutzenbewertung.

Hinsichtlich der Baselinecharakteristika unterscheiden sich die Populationen der ZUMA-2-Studie und der Period-Prevalence-Kohorte der SCHOLAR-2 insbesondere hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien, des Geschlechts, des Krankheitsstadiums, des ECOG-Status, einer extranodalen Erkrankung, Knochenmarksbeteiligung und dem Vorhandensein von B-Symptomen. Es fehlen Angaben zu den relevanten prognostischen Faktoren Ki-67, MIPI und Morphologie.

Insgesamt liegen dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

## Ergebnisse der Studie ZUMA-2

### Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie ZUMA-2 operationalisiert als Zeit von der Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tod jedweder Ursache für Analysen zur modifizierten ITT (mITT)-Population und im Inferential Analysis Set (IAS) bzw. für das Full

Analysis Set (FAS) als Zeit vom Studieneinschluss bis zum Tod. Für die Nutzenbewertung wird die auf das Full Analysis Set bezogene Operationalisierung herangezogen.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht. 32 (43 %) der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt verstorben.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zur Mortalität nicht möglich.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben ist vorliegend operationalisiert als Zeit von der CAR-T-Zellinfusion bis zum Tod oder zum Eintritt einer Progression bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee gemäß Lugano-Kriterien als auch durch Beurteilung durch ärztliches Prüfpersonal gemäß IWG-Responsekriterien.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 hatten bezogen auf das Inferential-Analysis-Set 27 (45 %) der Patienten ein Ereignis erlitten.

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

#### *Komplettes Ansprechen*

Der Endpunkt „Komplettes Ansprechen“ stellt in der Studie ZUMA-2 eine Teilkomponente des Endpunktes „Bestes Objektives Ansprechen“ dar.

Die Auswertung erfolgte sowohl basierend auf den Lugano-Kriterien durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee als auch basierend auf den IWG-Responsekriterien durch Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31.12.2020 wiesen 46 (62 %) der Patienten ein komplettes Ansprechen (Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal) auf.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen nicht möglich.

#### *EQ-5D VAS*

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ZUMA-2 anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen basierend auf einer Verschlechterung um 10 Punkte vorgelegt. Dies entspricht nicht einer Responderschwelle von 15 % und war nicht präspezifiziert. Es ist zudem unklar, ob bei der Berechnung des prozentualen Anteils an Personen mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte nur Personen berücksichtigt worden sind, für die zu beiden Messzeitpunkten Angaben vorliegen. Vor diesem Hintergrund werden die Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.



Zudem liegen kontinuierliche Auswertungen zur Veränderung zur Baseline vor. Zu Monat 3 lag eine Veränderung von -2,4 im Vergleich zur Baseline vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

### Lebensqualität

In der Studie ZUMA-2 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

In der Studie ZUMA-2 war eine vollständige Erfassung aller unerwünschten/schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses und somit der Durchführung der Leukapherese bis 3 Monate nach Verabreichung des CAR-T-Zellproduktes bzw. Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase vorgesehen. Daran anschließend beschränkte sich die Erfassung selektiv auf spezifische UE/SUE (z.B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) im Zeitraum bis 24 Monate nach CAR-T-Zellinfusion oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten, welche keine CAR-T-Zellinfusion erhalten haben, sollte die Erfassung bis 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Behandlung erfolgen.

UE, die nach der CAR-T-Zell-Infusion aufgetreten sind, wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) auf Basis der mITT-/Sicherheitspopulation ausgewertet.

Nach Infusion der autologen Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (KTE-X19) hatte jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlitten. 67 (99 %) der Patienten wiesen ein schweres UE Grad  $\geq 3$  (nach CTCAE bzw. Zytokinfreisetzungssyndrom nach Lee et al. 2014) auf. Bei 48 (71 %) der Patienten trat nach der CAR-T-Infusion ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit Inzidenz  $\geq 5\%$  und  $> 1$  Ereignis waren am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ vorhanden. Unter den schwerwiegenden UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  und  $> 1$  Ereignis traten am häufigsten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ auf.

Als UE von besonderem Interesse wurden Zytokin-Freisetzungssyndrom (91 % der Patienten), Neurologische Ereignisse (63 %), Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) (96 %), Infektionen (53 %) sowie Hypogammaglobulinämie (21 %) identifiziert.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht möglich.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor einschließen, werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase II-Studie ZUMA-2 herangezogen. Diese umfassen Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte indirekte Vergleich gegenüber einer Metaanalyse aus acht externen Studien sowie der im Stellungnahmeverfahren vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber der Studie SCHOLAR-2 sind jeweils nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.

In Bezug auf die Metaanalyse fehlen relevante Angaben, um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 feststellen zu können.

Dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 liegen erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit ebenfalls nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen Daten der einarmigen Studie ZUMA-2 zugrunde. Es liegt kein adäquater Vergleich vor.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tecartus® mit dem Wirkstoff autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen.

Tecartus® wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Tecartus® ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der noch laufenden, einarmigen Studie ZUMA-2 zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vorgelegt.

In Bezug auf den indirekten Vergleich auf Basis einer Metaanalyse fehlen relevante Angaben, um eine Vergleichbarkeit zur Studie ZUMA-2 feststellen zu können.

Dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 liegen erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich ist somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau wird für Tecartus® ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen zur Ermittlung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch liegen Unsicherheiten vor, welche auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen bestehen bleiben. Diese betreffen insbesondere die Repräsentativität der Stichprobe der analysierten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom in der Dritt- und Viertlinie (Patientengruppen 1a und 1b) sowie die vorgenommene Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation.

## **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 Tecartus (Wirkstoff: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2021):

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dose Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit

erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Durch parallel ergangenen Anwendungsbeschluss vom 5. August 2021 wird klargestellt, dass der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien auch im Rahmen von Infusionen von Autologen Anti-CD-19-transduzierten CD3-positiven Zellen bei B-Zell-Lymphomen mit der Diagnose C83.1 nach ICD-10-GM-2021 Anwendung findet.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

Tecartus wird nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

Tecartus wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen	Einmalgabe	1	1	1

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient	Verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen	$10^6 - 2 \times 10^6/\text{kg}^2$	$10^6 - 2 \times 10^6/\text{kg}$	1 Einzel-Infusions-beutel	1	1 Einzel-Infusions-beutel

<sup>2</sup> Für Patienten über 100 kg beträgt die Maximaldosis  $2 \times 10^8$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient	Verbrauch nach Wirkstärke

**Kosten:**

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis) <sup>3</sup>	Mehrwertsteuer	Kosten
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen	1 Einzel-Infusionsbeutel	360 000,00 €	0 € <sup>4</sup>	360 000,00 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021

**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.

Bei Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

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>5</sup>

<sup>3</sup> Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

<sup>4</sup> Gemäß den Angaben des Unternehmers ist das Arzneimittel von der Mehrwertsteuer befreit.

<sup>5</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Chemotherapie zur Lymphodepletion							
Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg an Tag 5,4 und 3 vor der Infusion	1 x 1 000 mg	39,27 €	1,77 €	1,56 €	35,94 €	3	107,82 €
Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg an Tag 5,4 und 3 vor der Infusion	1 x 50 mg	118,26 €	1,77 €	5,09 €	111,40 €	3	668,40 €
Prämedikation							
Paracetamol 1 x 500 - 1 000 mg	10 TAB à 500 mg	1,06 € <sup>6</sup>	0,05	0,04	0,97 €	1	0,97 €
Diphenhydramin 1 x 12,5 - 25 mg	10 TAB à 10 mg	2,58 € <sup>6</sup>	0,13	0,03	2,42 €	1	2,42 €

Sonstige GKV-Leistungen:

---

<sup>6</sup>Festbetrag

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 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**

Am 15. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 4 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Juni 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 9. Juli 2021 vorgelegt.

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 27. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. Juni 2021 14. Juli 2021 21. Juli 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. August 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken