



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 Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell- Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab)

Vom 20. August 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Polatuzumab Vedotin (Polivy®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
	2.1.3 Kurzfassung der Bewertung	8
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	9
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
	2.4 Therapiekosten.....	9
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin ist der 15. Februar 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 22. Januar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Polatuzumab Vedotin ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) 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 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 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 G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Polatuzumab Vedotin (Polivy®) gemäß Fachinformation

Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, multizentrischen, mehrarmigen, offenen Phase-Ib/II-Studie GO29365 vorgelegt. Im randomisiert, kontrollierten Teil der Phase II der Studie wurde in den Armen A und B eine Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL), in den Armen C und D beim r/r diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) untersucht. Im Rahmen des nicht-vergleichenden Expansionsteils der Phase II der Studie wurde Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Obinutuzumab bei Patienten mit r/r FL (Arm E) und r/r DLBCL (Arm F), des Weiteren in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei Patienten mit r/r DLBCL in den Armen G und H, untersucht.

Für die vorliegende Bewertung wird der randomisiert, kontrollierte Vergleich von Arm C (im Folgenden Interventionsarm: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) mit Arm D (im Folgenden Vergleichsarm: Bendamustin in Kombination mit Rituximab) herangezogen.

In die beiden relevanten Studienarme wurden erwachsene Patienten mit EGOC-PS ≤ 2 und histologisch bestätigtem DLBCL eingeschlossen. Die Patienten mussten bereits mindestens eine vorherige Therapie für das DLBCL erhalten haben, auf die sie refraktär waren oder ein Rezidiv entwickelten. Des Weiteren durften sie nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) in Frage kommen. Gründe für die Nichteignung zur HSZT waren Alter, früheres Transplantatversagen oder ein unzureichendes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie (Interventionsarm vs. Vergleichsarm jeweils: 32,5 % vs. 47,5 %; 25 % vs. 15 %; 30 % vs. 22,5 %). In beiden Studienarmen hatten die Patienten im Median zwei vorherige Anti-Lymphom-Therapien erhalten. Patienten mit einer HIV-Infektion waren von der Studie GO29365 ausgeschlossen.

Sowohl in den Interventionsarm als auch in den Vergleichsarm wurden jeweils 40 Patienten stratifiziert nach der Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) randomisiert.

Die Behandlung der Patienten sollte über sechs Zyklen zu je 21 Tagen erfolgen, sofern keines der Abbruchkriterien (Krankheitsprogression, das Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, Schwangerschaft, Dosisverzögerung ≥ 4 Wochen oder Hepatitis B Reaktivierung) zuvor eintrat.

Primärer Endpunkt hinsichtlich des randomisiert, kontrollierten Vergleichs war das komplette Ansprechen. Weitere Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik und unerwünschte Ereignisse. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie GO29365 nicht erhoben.

Die vorliegende Bewertung basiert für alle Endpunkte mit Ausnahme des kompletten Ansprechens auf den Ergebnissen des vom pharmazeutischen Unternehmer mit seiner

schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Datenschnitts vom 2. Januar 2020. Dieser Datenschnitt wurde nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers erstellt, um den Anforderungen der EMA nachzukommen. Für den Endpunkt komplettes Ansprechen werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 30. April 2018 herangezogen.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie GO29365 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

Bis zum Datenschnitt vom 2. Januar 2020 verstarben 26 Patienten im Interventionsarm (65,0 %) und 29 im Vergleichsarm (72,5 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 12,4 Monate gegenüber 4,7 Monate im Vergleichsarm, bei einer medianen Nachbeobachtung der Studienarme von ca. 42 Monaten. Dies entspricht einer medianen Verlängerung um 7,7 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich stratifiziert für die Dauer des Ansprechens auf die letzte Therapie (≤ 12 vs. > 12 Monate) ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,42; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,24; 0,73]; p-Wert = 0,0014) zum Vorteil von Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.

Für das Gesamtüberleben wird ein bedeutsamer Vorteil einer Behandlung mit Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab festgestellt.

Morbidität

Komplettes Ansprechen (CR)

Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) war in der Studie GO 29365 definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten zum Zeitpunkt des Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation).

Ein komplettes Ansprechen (CR) lag bei 16 Patienten (40 %) des Interventionsarms und 7 Patienten (17,5 %) des Vergleichsarms vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.

Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie GO29365 wurde der Endpunkt CR anhand der modifizierten Lugano Kriterien durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Valide Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik liegen aus der Studie GO29365 nicht vor.

Eine Validierung des CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird das CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie GO29365 durch den Neuropathie-spezifischen Fragebogen TINAS v1.0 (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale) erhoben. Die Validität dieses Messinstruments konnte vom pharmazeutischen Unternehmer nicht nachgewiesen werden, sodass die Ergebnisse nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Insgesamt kann anhand der vorliegenden Ergebnisse der Studie GO29365 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzen bezüglich der Morbidität getroffen werden.

Lebensqualität

In der Studie GO29365 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Anhand der Studie GO29365 kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der Lebensqualität getroffen werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu alle Patienten des Interventions- und Vergleichsarms haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie GO 29365 haben ca. 67 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 62 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) haben ca. 87 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 74 % der Patienten im Vergleichsarm erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Therapieabbruch wegen UE

Im Interventionsarm haben ca. 33 % und im Vergleichsarm ca. 13 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (HR von 2,79; 95 % KI: 0,98; 7,89; p-Wert: 0,0442).

UE von besonderem Interesse

Im Detail liegen für die UE von besonderem Interesse nur für „Periphere Neuropathie“ und „Kardiale Toxizität und Arrhythmien“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Dabei zeigt sich sowohl ein Vorteil („Kardiale Toxizität und Arrhythmien“) als auch ein Nachteil („Periphere Neuropathie“) von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.

Bei der Bewertung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird im vorliegenden Fall zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE berücksichtigt, dass das Konfidenzintervall zum Effektschätzer HR bei signifikantem p-Wert den Wert 1 umschließt. Zum anderen, dass ein Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE ein konkurrierendes Ereignis für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE darstellt. Ein solch konkurrierendes Ereignis kann beispielsweise eine Krankheitsprogression sein, die im vorliegenden Fall im Vergleichsarm deutlich häufiger auftrat. Patienten, die bereits wegen einer Krankheitsprogression die Therapie abgebrochen haben, können nicht erneut aufgrund eines UE abbrechen. In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben über a priori definierte konkurrierende Ereignisse oder eine Verwendung von Competing-Risk-Modellen um diese Problematik zu adressieren. Der Einfluss konkurrierender Ereignisse auf die Ergebnisse des Endpunkts lässt sich somit nicht abschließend beurteilen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen wird das Ergebnis zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aufgrund seiner potentiell starken Verzerrung nicht als hinreichend erachtet, um mit der erforderlichen Sicherheit in der Endpunktkategorie

Nebenwirkungen insgesamt einen Nachteil für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab abzuleiten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, liegen Ergebnisse der Studie GO29365 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der Kombination Bendamustin mit Rituximab vor. Aus der mehrarmigen Studie wird für die Bewertung der randomisiert kontrollierte Vergleich der Studienarme C (Interventionsarm) und D (Vergleichsarm) herangezogen.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab. Gegenüber einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab zeigt sich ein bedeutsamer Vorteil.

Aus den vorliegenden Ergebnissen zum Morbiditätspunkt komplettes Ansprechen lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Hinsichtlich der Symptomatik können die Ergebnisse zum Neuropathie-spezifischen Fragebogen TINAS aufgrund seiner fehlenden Validität nicht herangezogen werden.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben, daher kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der Lebensqualität getroffen werden.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird berücksichtigt, dass die Ergebnisse aus Studie GO29365 mit wesentlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet sind. Eine Unsicherheit der Studie GO29365 besteht in ihrer geringen Stichprobengröße von nur jeweils 40 in den Interventions- und Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten. Entsprechend beruhen alle vorliegenden Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten auf vergleichsweise geringen Fallzahlen. Insbesondere die Effektschätzung zum Gesamtüberleben beruht lediglich auf 26 Ereignissen im Interventionsarm und 29 Ereignissen im Vergleichsarm.

Weiterhin liegen Imbalancen bezüglich der Baselinecharakteristika der in die Studienarme eingeschlossenen Patienten vor. Insbesondere betrug der Anteil von Patienten mit einem IPI-Score (International Prognostic Index) von 4-5 im Interventionsarm 22,5 % und im Vergleichsarm 42,5 %. Eine Bulky-Erkrankung wiesen 25 % der Patienten im Interventionsarm und 37,5 % der Patienten im Vergleichsarm auf. Beide Charakteristika sind zumindest in frühen Therapielinien von prognostischer Relevanz. Diese zufälligen Imbalancen könnten somit zu einer Verzerrung zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab führen.

Eine relevante Unsicherheit der Studie GO29365 besteht zudem darin, dass das im Vergleichsarm eingesetzte BR-Schema nicht den derzeit bevorzugten Behandlungsoptionen für nicht transplantierbare Patienten in der Zweitlinienbehandlung des r/r DLBCL im deutschen Versorgungskontext entspricht.

Schließlich wirkt sich limitierend aus, dass zu Morbidität und Lebensqualität anhand der Studie GO29365 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden können.

Das Ausmaß der beschriebenen Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse wird in der Gesamtbetrachtung als derart bedeutsam eingeschätzt, dass es trotz des bedeutsamen Vorteils beim Gesamtüberleben eine Quantifizierung des Zusatznutzens insgesamt nicht erlaubt.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des randomisiert, kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Interventionsarm) und D (Vergleichsarm) der pivotalen, multizentrischen, mehrarmigen, offenen Phase-Ib/II-Studie GO29365.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Endpunktübergreifende Limitationen hinsichtlich der Aussagekraft ergeben sich insbesondere aus der geringen Stichprobengröße von nur jeweils 40 in den Interventions- und Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten.

Darüber hinaus ist die Studie nicht verblindet.

Hinzu kommt, dass für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte detaillierte Angaben zu den statistischen Auswertungen fehlen.

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Polivy“ mit dem Wirkstoff Polatuzumab Vedotin. Polivy wurde unter „Besonderen Bedingungen“ als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen: „Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen“.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, multizentrischen, mehrarmigen, offenen Phase-Ib/II-Studie GO29365 vorgelegt. Für die vorliegende Bewertung ist der randomisiert kontrollierte Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab relevant.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab. Gegenüber einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab zeigt sich ein bedeutsamer Vorteil.

Aus den vorliegenden Ergebnissen zum Morbiditätsendpunkt komplettes Ansprechen und zum Neuropathie-spezifischen Fragebogen TINAS lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben, daher kann auch bezüglich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

Relevante Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse, insbesondere bedingt durch eine geringe Stichprobengröße und geringe Fallzahlen, Imbalancen zwischen den Studienarmen sowie durch den Vergleich mit einem nicht den derzeit bevorzugten Behandlungsoptionen entsprechenden Therapieschema, erlauben jedoch, trotz des bedeutsamen Vorteils beim Gesamtüberleben, insgesamt keine Quantifizierung des Zusatznutzens.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.

Insbesondere aufgrund der geringen Stichprobengröße der Studie GO29365, des offenen Studiendesigns sowie des Fehlens detaillierter Angaben zu den statistischen Auswertungen, resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier und der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation, die sich aus Patienten mit unterschiedlichen Anzahlen von Vortherapien und unterschiedlichen Formen des DLBCL zusammensetzt. Diesbezüglich stehen nur limitiert zugängliche epidemiologische Daten zur Verfügung, sodass die Eignung einiger verwendeter Quellen mit Unsicherheiten verbunden ist bzw. einige der vom pharmazeutischen Unternehmer getroffenen Annahmen nicht nachvollziehbar sind.

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt.

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 Polivy® (Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2020).

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.

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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Bendamustin	an Tag 1 + 2 eines 21-Tage-Zyklus	6	2	12
Rituximab	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg / kg KG = 138,6 mg	138,6 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Bendamustin	90 mg / m ² = 171,0 mg	171,0 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg / m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 1400 mg	6	6 x 1400 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen

Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin	1 PIK	14.751,37 €	1,77 €	860,97 €	13.888,63 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	313,05 €	1,77 €	24,95 €	286,33 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	85,71 €	1,77 €	5,70 €	78,24 €
Rituximab	1 ILO	2.863,08 €	1,77 €	164,46 €	2.696,85 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2020

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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

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
--------------------------	---------------	-------------------------------	--------------------	---------------------	---	----------------------	---------------------

					ebener Rabatte		
Polatuzumab Vedotin bzw. Rituximab							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO	18,15 €	1,77 €	1,92 €	14,46 €	6	43,38 €
Paracetamol ² 500 – 1000 mg	20 x 500 mg TAB	1,46 €	0,07 €	0,06 €	1,33 €	6	1,33 €
Rituximab							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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.

² Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

3. Bürokratiekosten

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 22. Januar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2020 statt.

Am 7. Juli 2020 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 7. Juli 2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 15. Mai 2020 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Juni 2020 14. Juli 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	-----------------	---

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken