

# 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)

Polatuzumab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Diffus  
großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab,  
Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP))

Vom 1. Dezember 2022

## 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 Polatuzumab Vedotin (Polivy) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	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>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Polatuzumab Vedotin eingesetzt werden können</b>	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>19</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 30 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. 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**

Der Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Polivy) wurde am 15. Februar 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

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

Polatuzumab Vedotin zur Behandlung des bisher unbehandelten diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms 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 pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Mai 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Polivy in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)“

eingereicht.

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 1. September 2022 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 G22-22) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments 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 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 Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

#### Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wie folgt bewertet:

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

#### **Begründung:**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin für die Behandlung Erwachsener mit bisher unbehandeltem DLBCL liegen die Ergebnisse der multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten Studie POLARIX zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola + R-CHP) gegenüber Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) vor.

Die seit November 2017 laufende und noch nicht abgeschlossene Studie POLARIX wird in insgesamt 211 Zentren in 22 Ländern Europas, Nordamerikas, Asiens und in Australien durchgeführt.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des ersten Datenschnitts der Studie POLARIX vom 28. Juni 2021 vor, welcher die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) darstellt. Eine weitere, nicht präspezifizierte Interimsanalyse erfolgte am 25. Februar 2022. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse des dritten Datenschnitts vom 15. Juni 2022, einschließlich der finalen Analyse des Gesamtüberlebens, nachgereicht. Dieser Datenschnitt liegt der Nutzenbewertung zugrunde.

---

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

Das Studienende der Studie POLARIX ist definiert als der Zeitpunkt, zu dem die letzte eingeschlossene Person die Nachbeobachtungsdauer von 3 Jahren nach der Behandlungsabschlussvisite erreicht hat.

Insgesamt wurden N = 879 Personen mit zuvor unbehandeltem CD20-positivem DLBCL mit einem Internationalem Prognostischen Index (IPI) von 2 – 5 und einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 - 2 eingeschlossen. 440 Teilnehmende wurden in den Interventionsarm (Pola + R-CHP) und 439 Teilnehmende in den Kontrollarm (R-CHOP) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem IPI-Score der Patientinnen und Patienten (2 vs. 3-5), dem Merkmal „Bulky Disease“, definiert als Läsion  $\geq 7,5$  cm (vorhanden vs. nicht vorhanden) und der geographischen Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. übrige Länder). Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar.

Die in den Interventionsarm randomisierten Personen erhielten 6 Zyklen Pola + R-CHP, gefolgt von 2 Zyklen Rituximab. Im Kontrollarm wurden 6 Zyklen R-CHOP, gefolgt von 2 Zyklen Rituximab verabreicht. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) zur Neutropenie-Prophylaxe.

Primärer Endpunkt der Studie POLARIX war das durch das ärztliche Prüfpersonal beurteilte PFS.

#### Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie POLARIX definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 15. Juni 2022 in beiden Studienarmen nicht erreicht.

#### Morbidität

##### *Ereignisfreies Überleben (EFS)*

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Der Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ (EFS) war in der Studie POLARIX definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Krankheitsprogression oder Rezidiv,
- Einleitung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie (Ein Wirksamkeitsereignis nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals außer Progression oder Rezidiv, das zur Einleitung einer nicht im Protokoll spezifizierten neuen Anti-Lymphom-Therapie (Next Anti-Lymphoma Therapy, NALT) führt, z. B. bestätigte Resterkrankung oder Verdacht auf Resterkrankung),

- Biopsie nach Behandlungsende, die eine Resterkrankung nachweist, unabhängig davon, ob eine NALT-Initiierung erfolgte oder nicht, oder
- Tod jeglicher Ursache.

Die Erfassung von Rezidiven erfolgte anhand der Lugano-Response Kriterien für maligne Lymphome<sup>2</sup>.

Voraussetzung für eine Kuration ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR). Zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes muss demnach sowohl ein Nicht-Erreichen der CR durch die Therapie sowie ein möglicher Krankheitsrückfall nach Erreichen der CR im Endpunkt erfasst werden. Krankheitsrückfälle werden über die Ereignisse Rezidiv und Tod im EFS berücksichtigt. Über die Komponente Krankheitsprogression wird ein Teil der Patientinnen und Patienten erfasst, welche keine CR erreichen. Vor dem Hintergrund der Responsekriterien repräsentiert die Krankheitsprogression jedoch nicht alle Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR, da die partielle Remission (PR) und eine stabile Erkrankung (SD) ebenfalls Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR darstellen.

Diesbezüglich ergibt sich bei der vorliegenden Operationalisierung des EFS eine Unklarheit dahingehend, inwieweit die Ereignisse einer SD oder PR durch die „Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie“ und „positiver Biopsiebefund nach Behandlungsende“ vollständig erfasst werden. Jedoch wiesen in der Studie POLARIX zum Behandlungsende weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm eine PR und weniger als 1 % eine SD auf. Zudem bildet nach Aussage von klinischen Experten in der mündlichen Anhörung zur vorliegenden Nutzenbewertung die in der Studie POLARIX verwendete Operationalisierung des EFS die Versorgungsrealität adäquat ab. Vor diesem Hintergrund verbleibt dennoch eine Unsicherheit zur Aussagekraft des EFS in der vorliegenden Operationalisierung, die als gering eingeschätzt wird.

Die Ergebnisse zum Endpunkt EFS zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP. Das mediane EFS war sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm der Studie POLARIX zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 15. Juni 2022 noch nicht erreicht. Der statistisch signifikante Unterschied basiert auf einer Hazard Ratio (HR) von 0,785, einer oberen 95%-Konfidenzintervallgrenze von 0,999 und einem p-Wert von 0,0484, was einen nur knapp statistisch signifikanten Unterschied anzeigt. Einschränkend ist zu beachten, dass die Beurteilung der Ereignisse des EFS nicht auf einer unabhängigen zentralen Beurteilung basiert, sondern durch das lokale, jedoch verblindete ärztliche Prüfpersonal erfolgte.

In der Gesamtbetrachtung wird der vorliegende, knapp statistisch signifikante Unterschied im EFS aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine

---

<sup>2</sup> Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32(27):3059-3068.

Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP in Bezug auf ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz feststellen zu können.

#### *Krankheitsfreies Überleben (DFS)*

Das krankheitsfreie Überleben war in der Studie POLARIX definiert als Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten kompletten Remission (CR), bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel) -Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome<sup>2</sup>.

Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gescheitert ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt DFS zeigen einen nur knapp statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP mit einer HR von 0,72, einer oberen 95%-Konfidenzintervallgrenze von 0,99 und einem p-Wert von 0,0397.

Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes DFS in der POLARIX-Studie gehen in die Auswertung nur Patientinnen und Patienten ein, bei denen infolge der Therapie im Interventions- und Vergleichsarm der Studie eine CR erzielt worden war. Somit handelt es sich um eine gegenüber der ITT-Population durch die Studienbehandlung selektierte Auswertungspopulation, was mit einem potentiellen Bruch der Randomisierung einhergeht. Es liegt ein deutlicher Unterschied zwischen der Anzahl der Patientinnen und Patienten der ITT-Population und der Auswertungspopulation für das DFS vor. Zudem gehen mehr Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Daher wird das Ergebnis des Endpunktes als per se potentiell hochverzerrt eingeschätzt.

Weiterhin ist die Anzahl der CR-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen zum Behandlungsende geringer als die Anzahl der in der DFS-Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Es ist unklar, inwieweit neben Patientinnen und Patienten mit CR nach Abschluss der Erstlinientherapie auch Personen für die DFS-Analyse berücksichtigt wurden, bei denen zwischenzeitlich eine CR festgestellt wurde und bei denen bereits vor Abschluss der Therapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Diese Unklarheit konnte durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig ausgeräumt werden.

Aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes wird das Ergebnis zum Endpunkt DFS in der vorliegenden Bewertung nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLARIX definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.

Das PFS war unter Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP statistisch signifikant verlängert.

Es handelt sich bei dem Endpunkt 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 Endpunktkomponenten Krankheitsprogression und Rezidiv gehen, neben weiteren Endpunktkomponenten, in den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein.

Vor dem Hintergrund des hier vorliegenden kurativen Therapieansatzes wird die Aussagekraft des PFS in der vorliegenden Operationalisierung, auch gegenüber den Endpunkten Ereignisfreies Überleben (EFS) und Krankheitsfreies Überleben (DFS), für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt PFS wird für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.

#### *Patientenberichtete Endpunkte:*

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im krebspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30, im Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX) und in der der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D-VAS) vorgelegt. Zudem wurde eine präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte vorgelegt. Weiterhin wurden MMRM-Analysen zur Veränderung im Vergleich zu Baseline vorgelegt.

Vor dem Hintergrund des Umgangs mit fehlenden Werten (Ausschluss aus der Analysepopulation) und den erreichten Rücklaufquoten werden die Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die MMRM-Analysen werden für die vorliegende Bewertung berücksichtigt. Darüber hinaus wird die präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte für die Morbidität herangezogen

#### *Krankheitssymptomatik*

Anhand der Ergebnisse zu den EORTC QLQ-C30-Symptomskalen zeigte sich zum Behandlungsende in den MMRM-Analysen für keine Symptomskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.



### *Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität*

Die Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität wurde mittels des FACT/GOG-NTX erhoben. Es zeigte sich zum Behandlungsende in den MMRM-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch keine Auswertungen zu standardisierten Irrelevanzschwellen (z.B. Hegdes` g) für die Mittelwertdifferenzen (MWD) vorgelegt. Die klinische Relevanz dieses Effektes bleibt deshalb unklar.

### *Allgemeiner Gesundheitszustand*

Anhand der Ergebnisse für die EQ-5D-VAS zeigte sich in den MMRM-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### Lebensqualität

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Lebensqualität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im krebspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie im Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-LymS) vorgelegt. Zudem wurde eine präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte vorgelegt. Weiterhin wurden MMRM-Analysen zur Veränderung im Vergleich zu Baseline vorgelegt.

Vor dem Hintergrund des Umgangs mit fehlenden Werten (Ausschluss aus der Analysepopulation) und den erreichten Rücklaufquoten werden die Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die MMRM-Analysen werden für die vorliegende Bewertung berücksichtigt. Darüber hinaus wird die präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte herangezogen.

Anhand der Ergebnisse der MMRM-Analysen zu den EORTC QLQ-C30-Skalen und des FACT-LymS sowie der Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Somit lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in der Studie POLARIX ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Beginn einer Folgetherapie erhoben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von UE, schwerwiegenden UE (SUE) oder schweren UE oder bei Therapieabbrüchen wegen UE.

Im Detail zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Pola + R-CHP für UE der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Zudem traten unter Pola + R-CHP vermehrt febrile Neutropenien sowie Diarrhoe auf. Auch hinsichtlich der schweren febrilen Neutropenien zeigte sich ein Nachteil für Pola + R-CHP. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Pola + R-CHP ergab sich hingegen für die SOC Herzerkrankungen. In Bezug auf SUE oder UE von besonderem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen kein Vorteil oder Nachteil von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP ableiten.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Polatumumab Vedotin für die Behandlung Erwachsener mit bisher unbehandeltem DLBCL liegen die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie POLARIX zum Vergleich von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigten sich in der Studie POLARIX keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich im Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein knapp statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP, der aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet wird, um mit hinreichender Sicherheit eine diesbezügliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP feststellen zu können.

Die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) werden aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten bedingt durch den Bruch der Randomisierung und der vorliegenden Operationalisierung des DFS und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte Krankheitssymptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, sodass sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP feststellen lässt. Die klinische Relevanz des statistisch signifikanten Effektes im Endpunkt Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität ist unklar.

In Bezug auf die Lebensqualität zeigten sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS keine statistisch signifikanten Unterschiede, weshalb sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP hinsichtlich der Lebensqualität feststellen lässt.

Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen insgesamt keinen relevanten Unterschied zwischen Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, weshalb sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP feststellen lässt.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Pola + R-CHP als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin wurden Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie POLARIX zum Vergleich von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP vorgelegt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte stellt sich Verzerrungspotential teils als niedrig, teils als hoch und für die patientenberichteten Endpunkte als unklar dar.

Unsicherheiten ergeben sich aus der in der Studie POLARIX engmaschig durchgeführten Nachbeobachtung mittels PET-CT- bzw. CT-Untersuchungen bei allen Studienteilnehmenden. Diese erfolgte auch für asymptomatische Personen alle 6 Monate für 2 Jahre und anschließend alle 12 Monate für die folgenden Jahre.

Dieses Vorgehen weicht laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung von der klinischen Praxis ab. Vor dem Hintergrund hoher Falschpositiv-Raten von PET-CT- bzw. CT-Untersuchungen<sup>3</sup> geht der G-BA von einer Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt EFS auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten nicht-quantifizierten Zusatznutzen insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Polatuzumab Vedotin. Polivy wurde unter „Besonderen Bedingungen“ als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Polivy in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).“

Für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin für die Behandlung Erwachsener mit bisher unbehandeltem DLBCL liegen die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie POLARIX zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab,

---

<sup>3</sup> Tokola S, Kuitunen H, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuittinen O. Interim and end-of-treatment PET-CT suffers from high false-positive rates in DLBCL: Biopsy is needed prior to treatment decisions. Cancer Med. 2021 May;10(9):3035-3044. doi: 10.1002/cam4.3867. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33792190; PMCID: PMC8085947.

Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola + R-CHP) gegenüber Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie POLARIX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich im Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein knapp statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP, der aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet wird, um mit hinreichender Sicherheit eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP feststellen zu können.

Die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) werden aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte Krankheitssymptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die klinische Relevanz des statistisch signifikanten Effektes im Endpunkt Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität ist unklar.

In Bezug auf die Lebensqualität und die Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pola + R-CHP festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

### Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aus der Schätzung des Anteils der Personen mit zuvor unbehandeltem DLBCL, die eine Erstlinientherapie beginnen. Der zur Bildung der Untergrenze angenommen Anteilswert von 90 % basiert auf einer gemeinsamen Analyse, in welche neben Deutschland weitere europäische Länder eingeschlossen waren und deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext somit unsicher ist.

### **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: 22. August 2022):

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

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

Für Patientinnen und Patienten mit einem Internationalen Prognostischen Index (IPI) von 0-1 liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin vor.

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.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Kombinationstherapie mit Polatuzumab Vedotin erfolgt an Tag 1 eines 21 - Tage Zyklus über einen Zeitraum von 6 Zyklen. Die Gabe von Rituximab erfolgt in den Zyklen 1 – 6 als Kombinationstherapie, gefolgt von einer Monotherapie in den Zyklen 7 und 8.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Patientin in Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/Patientin / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	6	1	6
In Kombination mit Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison + Rituximab (R-CHP)				
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	6	1	6
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	6	1	6
Prednison	an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	6	5	30
Rituximab	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	8	1	8

### Verbrauch:

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).

Die Dosierungen des R – CHP – Regimes wurden der klinischen Studie POLARIX entnommen. Die Dosierungen für R – CHP wurden demnach wie folgt berücksichtigt: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> sowie Prednison oral 100 mg/Tag.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patient/ Patientin /Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Patientin / 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
Cyclophosphamid	750 mg/ m <sup>2</sup> = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg	6	6 x 1 000 mg + 6 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/ m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	2 x 50 mg	6	12 x 50 mg
Prednison	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30	60 x 50 mg
Rituximab	375 mg / m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8	8 x 500 mg + 24 x 100 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 140 mg	1 PIK	11 906,03 €	1,77 €	0,00 €	11.904,26 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,41 €	1,77 €	6,43 €	119,21 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	1,77 €	9,25 €	73,39 €
Doxorubicin 50 mg <sup>4</sup>	5 ILO	682,12 €	1,77 €	53,06 €	627,29 €
Doxorubicin 50 mg <sup>4</sup>	1 ILO	151,23 €	1,77 €	11,07 €	138,39 €
Prednison 50 mg <sup>4</sup>	50 TAB	68,02 €	1,77 €	4,49 €	61,76 €
Prednison 50 mg <sup>4</sup>	10 TAB	23,16 €	1,77 €	0,94 €	20,45 €
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: IFK = Infusionslösungskonzentrat , ILO = Injektionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, TAB= Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die

<sup>4</sup> Festbetrag



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.

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/Patientin/Jahr
<b>Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab</b>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 ILO	23,67 €	1,77 €	5,58 €	16,32 €	8	65,28 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg	10 TAB à 500 mg	1,06 € <sup>4</sup>	0,05	0,04	0,97 €	8	0,97 €
	10 TAB à 1 000 mg	1,06 € <sup>4</sup>	0,05	0,04	0,97 €	8	0,97 €
<b>Rituximab</b>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Patientin/Jahr
Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Polatuzumab Vedotin eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach

§ 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 30. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2022 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 22. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 8. November 2022 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 22. November 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Oktober 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Oktober 2022 1. November 2022 15. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken