

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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze: rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Polatuzumab Vedotin (Polivy) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	25
3.	Bürokratiekostenermittlung	29
4.	Verfahrensablauf	29

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 20. August 2020 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin im Anwendungsgebiet „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.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Mit Schreiben vom 2. Februar 2023 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt, dass für Polatuzumab Vedotin die 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 überschritten wurde. Mit Beschluss ebenfalls vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren bis zum 2. Januar 2024 ausgesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 18. Dezember 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.06.2024):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab:

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab:

- Tisagenlecleucel
oder
- Axicabtagen-Ciloleucel
oder
- Lisocabtagen maraleucel

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid
- Monotherapie Pixantron *und*
- Bestrahlung.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Polatuzumab Vedotin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen wie folgt zugelassen:
- Eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphom“ weisen die Wirkstoffe Bleomycin, Carmustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Prednison, Prednisolon, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin auf.
 - Eine Zulassung für die Behandlung des rezidivierenden oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) weisen die Wirkstoffe Epcoritamab, Glofitamab, Loncastuximab tesirin, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon), Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel auf.

Die genannten Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an bestimmte Anzahlen vorheriger Therapielinien gebunden.

- zu 2. Als nicht medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht. Eine konsolidierende Strahlentherapie sollten gemäß der vorliegenden Evidenz beispielsweise Patientinnen und Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten.

Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation kommt hingegen nicht in Betracht, da die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet für selbige nicht in Frage kommen.

- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Epcoritamab (Beschluss vom 4. April 2024)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024)
- Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschlüsse vom 21. Dezember 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 16. November 2023)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013).

- zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt. Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit der Anzahl der bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen. In diesem Zusammenhang wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Es wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten handelt. Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet allerdings nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich auch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).

In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte für die für Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.

In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, fest.

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Zwar kommt eine Stammzelltransplantation aus den genannten Gründen vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, allerdings haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosismotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.

b1) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Diesbezüglich sind Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel ebenfalls für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen.

Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie). In der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten. Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.

Der vorliegenden Evidenz ist in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen, dass ein CAR-T-Zelltherapeutikum den jeweils anderen regelhaft vorzuziehen wäre. Der G-BA legt daher Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

b2) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die

für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die für weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.

Tafasitamab ist wie zuvor dargelegt zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung als Monotherapie für die Behandlungssituation des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell- Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.

Aufgrund der primär palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen.

Weiterhin stehen mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin drei weitere zugelassene Behandlungsoptionen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung.

In den Nutzenbewertungen wurde für Epcoritamab mit Beschluss vom 4. April 2024 und für Glofitamab mit Beschluss vom 1. Februar 2024 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag jeweils eine einarmige Studie). Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss vom 2. November 2023 zur Patientengruppe der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es lagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.

Bei Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin handelt es sich um relativ neue Behandlungsoptionen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b2) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, einer Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Dabei wird

zur Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten aus den Studien GO29365 und YO41543 vor. Dabei unterteilt er zwei Populationen nach der Anzahl der zurückliegenden Therapielinien (nach Versagen von einer sowie nach Versagen von mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie).

Studie GO29365

Bei der Studie GO29365 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene Phase IB/II-Studie zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Bendamustin und Obinutuzumab.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung des DLBCL oder follikulären Lymphoms (FL) nach mindestens einer systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kam. Die Studie umfasst eine Sicherheits-Run-in-Phase Ib zur Dosisfindung für Phase II und eine Phase II, welche nacheinander und getrennt nach Histologie (DLBCL und FL) durchgeführt wurden. Die Studienarme C und D umfassen den randomisierten, kontrollierten Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder

refraktärem DLBCL, wobei insgesamt 80 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden.

Studie YO41543

Die Studie YO41543 ist eine abgeschlossene, doppelblinde, randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab. Eingeschlossen wurden 42 erwachsene chinesische Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens einer systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kam. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (N = 28) oder der Vergleichstherapie bestehend aus Bendamustin in Kombination mit Rituximab (N = 14) randomisiert.

Bewertung

Im Vergleichsarm der beiden Studien wurde jeweils Bendamustin in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Bendamustin in Kombination mit Rituximab entspricht jedoch für keine der drei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorgelegte Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ermöglicht daher für keine der Patientengruppen einen Vergleich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich liegen zu keiner der Patientengruppen Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Patientengruppen a), b1) und b2) nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Polivy mit dem Wirkstoff Polatuzumab Vedotin aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze im folgenden Anwendungsgebiet:

„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.“

Die folgenden drei Patientengruppen wurden unterschieden:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten aus den Studien GO29365 und YO41543 vor. Im Vergleichsarm der beiden Studien wurde jeweils Bendamustin in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Die vorgelegte Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ermöglicht daher keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist somit nicht belegt.

Zu Patientengruppe b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten aus den Studien GO29365 und YO41543 vor. Im Vergleichsarm der beiden Studien wurde jeweils Bendamustin in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Die vorgelegte Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ermöglicht daher keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist somit nicht belegt.

Zu Patientengruppe b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Pixantron Monotherapie und Bestrahlung bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten aus den Studien GO29365 und YO41543 vor. Im Vergleichsarm der beiden Studien wurde jeweils Bendamustin in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Die vorgelegte Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ermöglicht daher keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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 vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung des Mittelwerts der Anteilsspannen zu den Patientengruppen b1) und b2) aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, aber insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich insbesondere aus einer unklaren Übertragbarkeit zahlreicher der in den einzelnen Rechenschritten verwendeten Anteilswerte sowie in der fraglichen Eignung einiger der verwendeten Quellen. Eine deutliche Unsicherheit ergibt sich zudem daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung die Annahme trifft, dass das Verhältnis des Anteils von Patientinnen und Patienten mit erfolgter Stammzelltransplantation zum

Anteil der Patientinnen und Patienten mit grundsätzlicher Eignung einer solchen Therapie in der Drittlinie dem analogen Verhältnis aus der Zweitlinie entspricht. In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Angaben zu Patientengruppe a) in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen und die Angaben zu den Patientengruppen b1) und b2) unsicher sind.

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: 2. Mai 2024):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2024).

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.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

CAR-T-Zell-Therapien (Patientengruppe b1)

Bei Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für diese Wirkstoffe an.

Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Die Wirkstoffe unterliegen demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel werden entsprechend der Angaben in den zugrundeliegenden Fachinformationen als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab				
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid				
Tafasitamab	<u>Kombinationstherapie</u> 28-Tage Zyklus; Zyklus 1: Tag 1,4,8,15 und 22 Zyklus 2+3: Tag 1, 8, 15 und 22 Zyklus 4-12: Tag 1 und 15	12,0	Zyklus 1: 5 Zyklus 2+3: 4 Zyklus 4-12: 2	31,0
	<u>Monotherapie</u> 28-Tage Zyklus; Tag 1 und 15	1,0	2	2,0
Lenalidomid	an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab				
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab				
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tafasitamab	<u>Kombinationstherapie</u> 28-Tage Zyklus; Zyklus 1: Tag 1,4,8,15 und 22 Zyklus 2+3: Tag 1, 8, 15 und 22 Zyklus 4-12: Tag 1 und 15	12,0	Zyklus 1: 5 Zyklus 2+3: 4 Zyklus 4-12: 2	31,0
	<u>Monotherapie</u> 28-Tage Zyklus; Tag 1 und 15	1,0	2	2,0
Lenalidomid	an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252
Pixantron Monotherapie				
Pixantron	Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus	1 – 6	3	3 - 18
Bestrahlung				
Bestrahlung	patientenindividuell unterschiedlich			

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).²

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Patientengruppe b1) Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Ciloleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg / kg KG = 139,9 mg	139,9 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Bendamustin	90 mg / m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg / m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6	6 x 500 mg + 18 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab	12 mg/kg = 932,4 mg	932,4 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252	252 x 25 mg

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg / kg KG = 139,9 mg	139,9 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Bendamustin	90 mg / m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg / m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6	6 x 500 mg + 18 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR- positive lebensfähige T-Zellen	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR- positive T-Zellen	1 Einzelfusion sbeutel	1	1 Einzelfusion sbeutel
Axicabtagen- Ciloleucel	1 - 2 × 10 ⁶ CAR- positive lebens- fähige T- Zellen pro kg	1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR- positive T-Zellen	1 Einzelfusion sbeutel	1	1 Einzelfusion sbeutel
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 ⁶ CAR- positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 ⁶ CAR- positive lebensfähige T-Zellen	1 Einzelfusion sbeutel	1	1 Einzelfusion sbeutel

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg / kg KG = 139,9	139,9 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	mg				
Bendamustin	90 mg / m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg / m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6	6 x 500 mg + 18 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab	12 mg/kg = 932,4 mg	932,4 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252	252 x 25 mg
Pixantron Monotherapie					
Pixantron	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	4 x 29 mg	3 - 18	12 x 29 mg – 72 x 29 mg
Bestrahlung					
Bestrahlung	patientenindividuell unterschiedlich				

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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Polatuzumab Vedotin 140 mg	1 PIK	10 680,39 €	2,00 €	0,00 €	10 678,39 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,96 €	2,00 €	204,04 €	1 414,89 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	331,03 €	2,00 €	40,46 €	288,57 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	414,43 €	2,00 €	51,01 €	361,42 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,39 €	2,00 €	11,15 €	86,24 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	2,00 €	84,18 €	1 691,16 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	2,00 €	33,50 €	681,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab 200 mg	1 PKI	654,48 €	2,00 €	35,61 €	616,87 €
Lenalidomid 25 mg ³	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Pixantron Monotherapie					
Pixantron 29 mg	1 PIK	485,44 €	2,00 €	0,00 €	483,44 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 € ⁴	239 000,00 €	
Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	272 000,00 €	0 € ⁴	272 000,00 €	
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	345 000,00 €	0 € ⁴	345 000,00 €	
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024

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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

³ Festbetrag

⁴ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

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 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.

Prophylaktische Prämedikation

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel lediglich empfohlen.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie

Für Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2 = 955 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter $\leq 1.000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($250 \text{ mg/m}^2 = 477,5 \text{ mg}$) und Fludarabin ($25 \text{ mg/m}^2 = 47,75 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($300 \text{ mg/m}^2 = 573 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 7 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B zu testen, bevor die Behandlung mit Rituximab eingeleitet wird. Bei einer Therapie Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel sind Patientinnen bzw. Patienten auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.⁵

5 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren.⁶

Diese Untersuchungen sind nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

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							
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab							
Rituximab							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO á 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	6	49,29 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg	10 TAB á 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6	2,68 € - 3,01 €
	10 TAB á 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
HBV-Diagnostik							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP: 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Tisagenlecleucel							

6 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0121_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

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
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,75 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3	334,35 €
Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 477,50 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	2,85 €	57,95 €	3	57,95 €
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €
Axicabtagen-Ciloleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Fludarabin 30 mg/m ² = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3	668,70 €
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 950 mg	6 PIJ zu 500 mg	84,44 €	2,00 €	9,25 €	73,19 €	3	73,19 €
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €

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
(GOP: 32575)							
Lisocabtagen maraleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Fludarabin 30 mg/m ² = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3	668,70 €
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 570 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	2,85 €	57,95 €	3	57,95 €
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer 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 folgenden 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 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines

Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Polatuzumab Vedotin (Polivy); Polivy®; Stand: Mai 2022

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Polatuzumab Vedotin (Polivy); Polivy®; Stand: Mai 2022

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Polatuzumab Vedotin (Polivy); Polivy®; Stand: Mai 2022

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Mit Schreiben vom 7. Mai 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Mai 2024 übermittelt.

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 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Mai 2024 5. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken