

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für
eine Stammzelltransplantation in Frage kommen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 16.01.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	46
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	60
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	64
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	65
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenzen der NHL, nach Altersgruppe und Geschlecht, der Jahre 2012 – 2014, in Deutschland.....	17
Tabelle 3-2: Geschlechtsspezifische Inzidenz des DLBCL, Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2010-2014, in Deutschland.....	18
Tabelle 3-3: Patienten mit DLBCL und Erstlinientherapie.....	21
Tabelle 3-4: Verwendete Studien zur Berechnung der Transplantationsrate bei Patienten mit R/R DLBCL nach Erstlinientherapie	22
Tabelle 3-5: Verwendete Studien zur Abschätzung der jährlichen Progressionsrate nach Zweitlinientherapie.....	23
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2019 (plausibelster Wert).....	24
Tabelle 3-7: Verwendete Studien zur Abschätzung der jährlichen Progressionsraten nach Erstlinientherapie	26
Tabelle 3-8: Verwendete Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation	26
Tabelle 3-9: Resultierende Unsicherheitsspanne der Patienten im Anwendungsgebiet	27
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2019 bis 2024	28
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Pola+BR in Frage kommen, Prognose für 2019	30
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel pro Jahr (pro Patient)	45
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient)	46
Tabelle 3-22: Dosisanpassungen von Polivy bei peripherer Neuropathie (PN).....	51

Tabelle 3-23: Dosisanpassungen von Polivy, Bendamustin und Rituximab bei Myelosuppression.....	51
Tabelle 3-24: Dosisanpassungen von Polivy, Bendamustin und Rituximab bei infusionsbedingten Reaktionen (infusion-related reaction, IRR).....	52
Tabelle 3-25: Zeitspannen, für die eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung gezeigt wurde	58
Tabelle 3-26: Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ – Maßnahmen	62
Tabelle 3-27: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	62
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ablauf des epidemiologischen Modells zur Schätzung von Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Die Patienten der grau markierten Elemente stellen die Zielpopulation dar.....	19
Abbildung 3-2: Historische (2010-2014) und prognostizierte (2015-2024) Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenz (Fallzahlen) des DLBCL	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Activated B-Cell-like
acMMAE	antikörperkonjugiertes Monomethyl-Auristatin E
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Area Under the concentration-time Curve
BCL-2/-6	B-Cell Lymphoma -2/-6
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BR	Bendamustin, Rituximab
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CHP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Prednisolon
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (Oncovin®), Prednisolon
CrCl	Creatinine Clearance
CSR	Clinical Study Report
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHAP	Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
EPOCH	Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon (Solu-Medrol®), Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin
ESMO	European Society für Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GCB	Germinal Center B-cell-like
GDP	Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin
GemOx	Gemcitabin, Oxaliplatin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis-C-Virus
HGBL	High-Grade B-cell Lymphoma
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IPI	Internationaler Prognostischer Index (international prognostic index)
IRR	Infusion-Related Reactions
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MAH	Marketing Authorisation Holder
MMAE	Monomethyl-Auristatin-E
MYC	MYC ist ein Gen, das für ein Protein (MYC) codiert, welches die Expression anderer Gene verstärkt
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Not Otherwise Specified
OS	Overall Survival
P-gp	P-Glykoprotein
PBPK	Physiologiebasierte Pharmakokinetische
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PE	Polyethylen
PFS	Progression Free Survival
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie
PN	Periphere Neuropathie

Pola	Polatuzumab Vedotin
PSUR	Periodic Safety Update Report
PVC	Polyvinylchlorid
R	Rituximab
R/R	Rezidivierend/Refraktär
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
TLS	Tumorlysesyndrom
ULN	Upper Limit of Normal
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen.

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1, 2). Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt bei Orphan Drugs, deren Umsatz in den letzten zwölf Kalendermonaten die Grenze von 50 Millionen Euro nicht übersteigt, auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studien. Die Zulassungsstudie GO329365 beinhaltet folgende Vergleichstherapie:

- Kombinierte Chemoimmuntherapie mit Bendamustin und Rituximab.

Die Kombinationsbehandlung von Bendamustin und Rituximab (BR) stellt aus medizinischen Gründen eine angemessene Vergleichstherapie dar. BR ist eines der etablierten Chemoimmuntherapie-Regime und die verfügbare Evidenz weist auf eine vergleichbare Wirksamkeit der etablierten Regime hin (3, 4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (2016-B-169) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 12.01.2017 stattgefunden (5). Im Anwendungsgebiet R/R DLBCL hat der G-BA für ein vollständiges Nutzenbewertungsverfahren folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:

- Nach Versagen der Erstlinientherapie:
Eine antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung der Arzneimittel.
- Nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien:
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien und der Zulassung der Arzneimittel.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht.

Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung umfasst die Niederschrift des Beratungsgesprächs beim G-BA, die Orphan Drug Designation der EMA und ausgewählte Literatur.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPEAN PARLIAMENT. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products: 2000 22.01.2000.
2. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee of Orphan Medical Products on the orphan designation criteria at the time of Marketing Authorisation of a designated orphan medical product; Name: Polivy; 05.12.2019.
3. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. Best Pract Res Clin Haematol 2018; 31(3):209–16.
4. Gisselbrecht C, van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol 2018; 182(5):633–43.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-169; 24.02.2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen (1).

Diese Population umfasst definitionsgemäß nur Patienten mit einer schlechten Prognose, da für Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, nur in Ausnahmefällen die Aussicht auf eine Heilung oder langfristige Remission besteht (2, 3). In dieser Situation erfolgt die Therapie in der Regel mit palliativer Zielsetzung. Die etablierten Therapieoptionen besitzen nur eine begrenzte Wirksamkeit und die Patienten überleben im Median meist deutlich weniger als ein Jahr (4–9). Die CAR (chimeric antigen receptor)-T-Zell-Therapien, die seit August 2018 für Patienten mit mehrfach vorbehandeltem R/R DLBCL in der EU zugelassen sind, stellen nur für einen Teil dieser Patienten eine Option dar und stehen derzeit nur an spezialisierten und dafür zertifizierten Zentren zur Verfügung.

Überblick über die Erkrankung

Das DLBCL zählt zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien und ist durch einen rasch fortschreitenden (aggressiven) Verlauf gekennzeichnet. Betroffen sind bei einem medianen Alter von 70 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist ältere Personen. Die Erkrankung tritt bei Männern geringfügig häufiger auf als bei Frauen (10).

Klassifikation/Subtypen des DLBCL

Die lymphatischen Neoplasien, zu denen die Lymphome einschließlich des DLBCL zählen, werden anhand der WHO-Klassifikation unterteilt (11). Diese integriert histologische, immunphänotypische, molekular- und zytogenetische sowie klinische Merkmale, um zwischen den Entitäten zu unterscheiden.

Die aktuelle Revision der Klassifikation von 2016 unterscheidet die großzelligen B-Zell-Lymphome weiterhin u.a. in das DLBCL, das nicht weiter spezifiziert wird (DLBCL, not otherwise specified, NOS), das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom, das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität („leg type“), das Epstein-Barr-Virus-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, das primär mediastinale

großzellige B-Zell-Lymphom, das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastische Lymphom, das aggressive reifzellige B-Zell-Lymphom mit gleichzeitiger MYC- und BCL-2- und/oder BCL-6-Translokation und das aggressive reifzellige B-Zell-Lymphom das nicht weiter spezifiziert werden kann (High-Grade B-cell Lymphoma, HGBL, not otherwise specified, NOS). Bei dem DLBCL, NOS wird zusätzlich anhand der Zelle des Ursprungs zwischen GCB (germinal center B-cell-like) und ABC (activated B-cell-like) Subtypen unterschieden (5, 11). Ein Sonderfall stellt das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom des zentralen Nervensystems dar, welches von den anderen großzelligen B-Zell-Lymphomen abzugrenzen ist und anderen Therapieprinzipien unterliegt.

Derzeit ergeben sich aus der Unterteilung nach WHO Klassifikation 2016 keine entitäts-spezifischen Therapie-Empfehlungen für die Behandlung (5, 12).

Stadieneinteilung des DLBCL

Für das DLBCL wird die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor verwendet, die auf der Anzahl und Verteilung der Lymphom-Manifestationen sowie der An- oder Abwesenheit von Allgemeinsymptomen basiert (5, 13). Im deutschen Versorgungskontext ergeben sich aus der Unterteilung nach Stadien keine Konsequenzen für die Therapie des R/R DLBCL (5).

Ursache

Eine spezifische Ursache lässt sich beim DLBCL meist nicht identifizieren. Assoziationen mit hereditären Immundefizienz-Syndromen, Infektionen (EBV, HCV, HIV), Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus Erythematoses), Immunsuppressiva, Zytostatika, Herbiziden und organischen Lösungsmitteln sind beschrieben (14).

Klinisches Bild

Die Symptomatik des DLBCL ist variabel und wird im Einzelfall durch dessen Lokalisation bestimmt. Die Patienten werden aufgrund unspezifischer Symptome und eines oder mehrerer rasch wachsender Lymphknoten auffällig. Das DLBCL kann auch extralymphatische Organe, wie den Magen-Darm-Trakt, das zentrale Nervensystem, Leber, Knochen, Hoden, Niere und andere Organe betreffen (11).

Durch das Wachstum des Lymphoms können anatomische Strukturen verdrängt werden, so dass einige Patienten ein Druckgefühl und/oder Schmerzen empfinden. Infolge der Kompression können Schäden an Organen und Nerven oder Flüssigkeitsansammlungen auftreten. Neben möglichen Symptomen, die auf die primären und sekundären Manifestationen des DLBCL zurückzuführen sind, treten bei etwa einem Drittel der Patienten allgemeine und unspezifische Symptome auf. Hierzu gehören eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Erschöpfung, Appetitverlust und Infektanfälligkeit und/oder sog. B-Symptome (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber ohne Infektion). Das DLBCL wird meist erst in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium diagnostiziert. Nur bei etwa 20 % der Patienten wird die Diagnose in einem frühen Stadium gestellt (15). Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Aus der medizinischen Literatur sind nur Einzelfälle von spontanen Remissionen beschrieben (16).

Prognostische Faktoren beim DLBCL

Der etablierte prognostische Score für das nicht vorbehandelte DLBCL ist der Internationale Prognostische Index (international prognostic index, IPI), der die Faktoren Alter, ECOG Performance Status, Anzahl extralymphatischer Manifestationen, Lactatdehydrogenase-Wert und Krankheitsstadium bei Diagnosestellung berücksichtigt (17). Anhand des IPI werden nicht vorbehandelte Patienten in vier Kategorien eingeteilt, die sich hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens deutlich unterscheiden. Eine Weiterentwicklung stellt die altersadjustierte Version dar (age-adjusted IPI) (18, 19). Weitere prognostische Faktoren beim neu diagnostizierten DLBCL, die in der Literatur diskutiert werden, beinhalten charakteristische genetische Veränderungen (Translokationen oder Überexpression von MYC, BCL-2, BCL-6), histologische Subtypen und klinische Merkmale (5, 20). Beim R/R DLBCL stehen hinsichtlich prognostischer Relevanz klinische Faktoren im Vordergrund. Zu den negativen Prädiktoren gehören eine refraktäre Erkrankung (kein oder kurzes Ansprechen auf Therapie), eine kurze Dauer des Ansprechens auf die letzte Therapie und das Versagen mehrerer Therapielinien (21, 22). Sowohl der IPI als auch die anderen prognostischen Faktoren haben derzeit nicht regelhaft Einfluss auf die Therapieentscheidungen im deutschen Versorgungskontext, insbesondere nach vorausgegangener Therapie (5).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Erstlinientherapie

Bei Patienten mit nicht-vorbehandeltem DLBCL ist die kombinierte Chemoimmuntherapie mit R-CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) der derzeitige therapeutische Standard mit kurativer Intention (5, 12). Diese kann durch eine gezielte Bestrahlung (residueller) Lymphom-Manifestationen ergänzt werden. Mit dieser Therapie werden etwa 70 % aller Patienten geheilt (21, 23). Daraus folgt, dass ca. 30 % der DLBCL-Patienten nicht ansprechen (refraktäre Patienten) oder ein Rezidiv erleiden (4). Derzeit gibt es keine Möglichkeit, diese Patienten vor Beginn, während oder nach Ende der Therapie zu identifizieren.

Zweitlinientherapie

Bei Patienten mit R/R DLBCL nach Standard-Erstlinientherapie erfolgt in der Regel zunächst die Behandlung mit einer anderen Chemoimmuntherapie (als sog. Salvage-Therapie) (5, 12). Je nach körperlicher Eignung und in Abhängigkeit des Ansprechens auf die Salvage-Therapie werden die Patienten in der Zweitlinie in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen in die Patienten, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer SZT geeignet sind und zum andere in

solche, die für diese Therapie nicht in Frage kommen. Aufgrund von Begleiterkrankungen und/oder des fortgeschrittenen Alters sind etwa die Hälfte der Patienten mit R/R DLBCL nicht für eine SZT geeignet (24, 4).

Für die Salvage-Therapie existiert kein standardisiertes Therapie-Protokoll. Gebräuchlich sind bei Patienten, die für eine SZT geeignet sind, intensivere und somit toxischere Regime wie z.B. R-DHAP (Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin), R-GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin), R-ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid). Bei a priori nicht für eine SZT geeigneten Patienten werden meist weniger intensive Regime eingesetzt wie R-Bendamustin, R-GemOx (Gemcitabin, Oxaliplatin) oder R-EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin). Die verfügbare Evidenz weist auf eine vergleichbare Wirksamkeit der etablierten Regime innerhalb der jeweiligen Gruppen hin (21, 24).

Bei einer Eignung des Patienten für die SZT und einem Ansprechen auf die Salvage-Therapie stellt die autologe SZT die Standardbehandlung dar (21, 5, 12, 23, 25). Im Fall eines fehlenden Ansprechens auf die Zweitlinientherapie bei Eignung für eine SZT und bei Patienten mit nur kurzer Remission nach Erstlinientherapie kann in Einzelfällen eine allogene SZT erwogen werden (5, 22).

Bei etwa der Hälfte der Patienten, die für eine SZT geeignet wären, wird keine Transplantation durchgeführt (21, 22). Zu den Gründen zählen neben dem fehlenden Ansprechen auf die Salvage-Therapie, eine nicht erfolgreiche Sammlung der für die Transplantation benötigten Blutstammzellen oder der Wunsch des Patienten (24).

Dritte und weitere Therapielinien

Für Patienten, die entweder nicht auf eine Zweitlinientherapie ansprechen oder nach der Zweitlinientherapie (mit oder ohne SZT) ein Rezidiv erleiden, sind die therapeutischen Optionen limitiert. Derzeit existiert keine etablierte Standardtherapie. Die eingesetzten Therapieregime entsprechen denen, die in der Zweitlinie genutzt werden. Die Behandlung erfolgt in der Regel palliativ. Nur für bestimmte Patienten kann eine potenziell kurative allogene SZT in Betracht gezogen werden (5, 26). Eine zweite autologe SZT stellt keine sinnvolle therapeutische Option dar. Zwei im August 2018 in der EU zugelassene Therapieoptionen für Patienten mit bereits mehrfach vorbehandeltem DLBCL sind CAR-T-Zell-Therapien (27–30). Diese stellen nur für einen Teil der Patienten eine Option dar und stehen derzeit nur an spezialisierten und dafür zertifizierten Zentren zur Verfügung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Für Patienten mit R/R DLBCL, die keine SZT erhalten können (z.B. aufgrund fehlender Eignung infolge therapielimitierender Komorbiditäten, hohen Alters oder aufgrund fehlenden Ansprechens auf die Zweitlinientherapie), ist die Prognose sehr schlecht (21, 31). Die Mehrzahl spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt an dem Lymphom (32). Nur vereinzelt werden bei diesen Patienten länger anhaltende Remissionen beobachtet (22). Nach initial erfolgreich durchgeführter SZT erreicht etwa die Hälfte der Patienten keine langfristige Remission (22). Für diese Patienten beträgt das mediane Gesamtüberleben nur wenige Monate ab dem Zeitpunkt des Rezidivs (23, 33).

Für vorbehandelte Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen oder mit Rezidiv nach einer SZT, besteht ein hoher Bedarf an neuen, wirksameren Therapien.

In der Studie GO29365 bewirkte die Hinzunahme von Polatuzumab Vedotin zu Bendamustin und Rituximab eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit bei einer insgesamt nicht nachteiligen Verträglichkeit. Erstmals konnte in einem randomisierten, kontrollierten Vergleich ein signifikant und klinisch relevant verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kamen, nachgewiesen werden. Pola+BR stellt für diese Patienten eine neue Therapieoption mit der Chance auf eine klinisch relevante Verlängerung der Überlebenszeit dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprevalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen (1).

Für Deutschland liegen keine bundesweiten epidemiologischen Daten für Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, vor. Soweit verfügbar, beziehen sich daher die allgemeinen Darstellungen zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität auf das DLBCL (ICD-10 Code C83.3) bzw. die gesamte Gruppe der Non-Hodgkin Lymphome (NHL) (ICD-10 Code C82-88).

Prävalenz

Daten zur Prävalenz werden von der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) nur für die gesamte Gruppe der NHL, nicht aber für das DLBCL gesondert, ausgewiesen. Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2014 betrug die 5-Jahres-Prävalenz der NHL (Anzahl der zum Stichtag lebenden Patienten, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurücklag) 59.530 Patienten (28.142 Frauen und 31.388 Männer) (Datenstand 29.11.2017) (34). In Tabelle 3-1 sind die aktuellen 5-jahresprävalenten Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) der NHL nach Altersgruppe und Geschlecht der letzten drei verfügbaren Jahre 2012-2014 dargestellt.

Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenzen der NHL, nach Altersgruppe und Geschlecht, der Jahre 2012 – 2014, in Deutschland

Alter von...bis in Jahren	Kennzahlen	2012		2013		2014	
		w	m	w	m	w	m
0 – 44	5 – Jahresprävalenz Fallzahlen	2.064	3.288	2.077	3.252	2.014	3.174
45 – 54		2.952	3.990	3.006	4.033	3.038	3.978
55 – 64		4.869	5.764	5.012	5.844	5.160	5.969
65 – 74		7.978	9.094	7.954	8.994	7.836	8.759
75+		9.503	8.599	9.802	9.095	10.094	9.508
0 – 75+		27.366	30.735	27.851	31.218	28.142	31.388
0 – 44	5 – Jahresprävalenz Raten (je 100.000 Einwohner)	10,4	15,9	10,7	16,1	10,4	15,7
45 – 54		43,7	57,1	44,7	58,8	45,2	58
55 – 64		89,9	108,9	91,4	110,2	92,3	110,2
65 – 74		170,5	216,9	175,3	222,1	176,1	219,8
75+		190,6	273,5	193,5	284,3	192,1	279,8
0-75+		65,7	76,2	67,6	78,9	68,0	78,8
Quelle: (35, 36) (Datenstand 29.11.2017)							

Männer waren häufiger an einem NHL erkrankt als Frauen. Am häufigsten betroffen sind die ≥ 75 -Jährigen. Insgesamt ist eine leichte Zunahme der Prävalenzraten im dargestellten Zeitraum zu beobachten.

Inzidenz

Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz des DLBCL in Deutschland stellte das ZfKD auf Anfrage zur Verfügung: Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2014 waren 5.333 Personen (2.483 Frauen und 2.850 Männer) neu an einem DLBCL erkrankt (Datenstand 29.11.2017) (37). Für das DLBCL sind die geschlechtsspezifischen inzidenten Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) der letzten fünf verfügbaren Jahre 2010-2014 in Tabelle 3-2 dargestellt. Bezogen auf die Fallzahlen in diesem Zeitraum machte das DLBCL im Mittel 30,7 % aller Neuerkrankungen mit NHL aus (37, 38).

Tabelle 3-2: Geschlechtsspezifische Inzidenz des DLBCL, Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2010-2014, in Deutschland

Geschlecht		2010	2011	2012	2013	2014
w	Inzidenz Fallzahlen	2.394	2.412	2.491	2.534	2.483
m		2.648	2.575	2.818	2.859	2.850
gesamt		5.042	4.987	5.309	5.393	5.333
w	Inzidenzraten* (je 100.000 Einwohner)	5,7	5,9	6,1	6,1	6,0
m		6,6	6,6	7,2	7,2	7,2
gesamt		6,2	6,2	6,6	6,7	6,6

*eigene Berechnung auf Basis der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts, Quelle: (37)

Männer erkrankten im betrachteten Zeitraum von 2010 bis 2014 um rund 10 % häufiger neu an einem DLBCL als Frauen. Die Zahl der Neuerkrankungen erreichte ihren Höhepunkt im Jahr 2013 und fiel danach wieder ab, so dass die Entwicklung der Inzidenz als stabil angenommen wird.

Mortalität

Die Angaben zur Mortalität des DLBCL wurden der Datenbank der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) entnommen, die vom RKI und Statistischem Bundesamt gemeinsam getragen wird: Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2016 verstarben in Deutschland 490 Personen (241 Frauen und 249 Männer) an einem DLBCL (39).

Pulte et al. publizierten Daten zum relativen Überleben mit DLBCL aus elf Landeskrebsregistern in Deutschland (40). Das relative Überleben berücksichtigt im Gegensatz zum absoluten bzw. beobachteten Überleben nur die krankheitsbedingte Mortalität. 5 Jahre nach Erstdiagnose lebten zwischen 2002 und 2006 noch 57,3 % von n=9.015 Patienten (40).

Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

Zur Abschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) liegen keine Zahlen vor. Die verfügbaren Daten zur Inzidenz beziehen sich auf alle Patienten mit DLBCL und reichen aktuell bis 2014. Daher wurde ein epidemiologisches Modell erstellt. Hierfür wurde ein inzidenzbasiertes Markov-Modell mit jährlicher Zykluslänge und dynamischen Übergangswahrscheinlichkeiten gewählt, welches die Veränderung der jährlichen Progressions- und Mortalitätsraten über die Zeit berücksichtigt.

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Die Berechnung der Zielpopulation orientiert sich an der Therapiestruktur der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)-Leitlinie zum DLBCL (5). Der Modellablauf ist wie folgt:

- (1) Prognose der neuerkrankten Patienten mit DLBCL
- (2) Berechnung des Patientenanteils mit kurativer Erstlinientherapie
- (3) R/R Patienten nach Erstlinientherapie

- (4) (Nicht-)Eignung für eine SZT
- (5) R/R Patienten nach Zweitlinientherapie
- (6) R/R Patienten nach Drittlinientherapie
- (7) R/R Patienten, die eine Viert- und Folgelinientherapie erhalten

Der Modellablauf ist in Abbildung 3-1 dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Rechenschritte ist dem Technischen Dokument zu entnehmen (41).

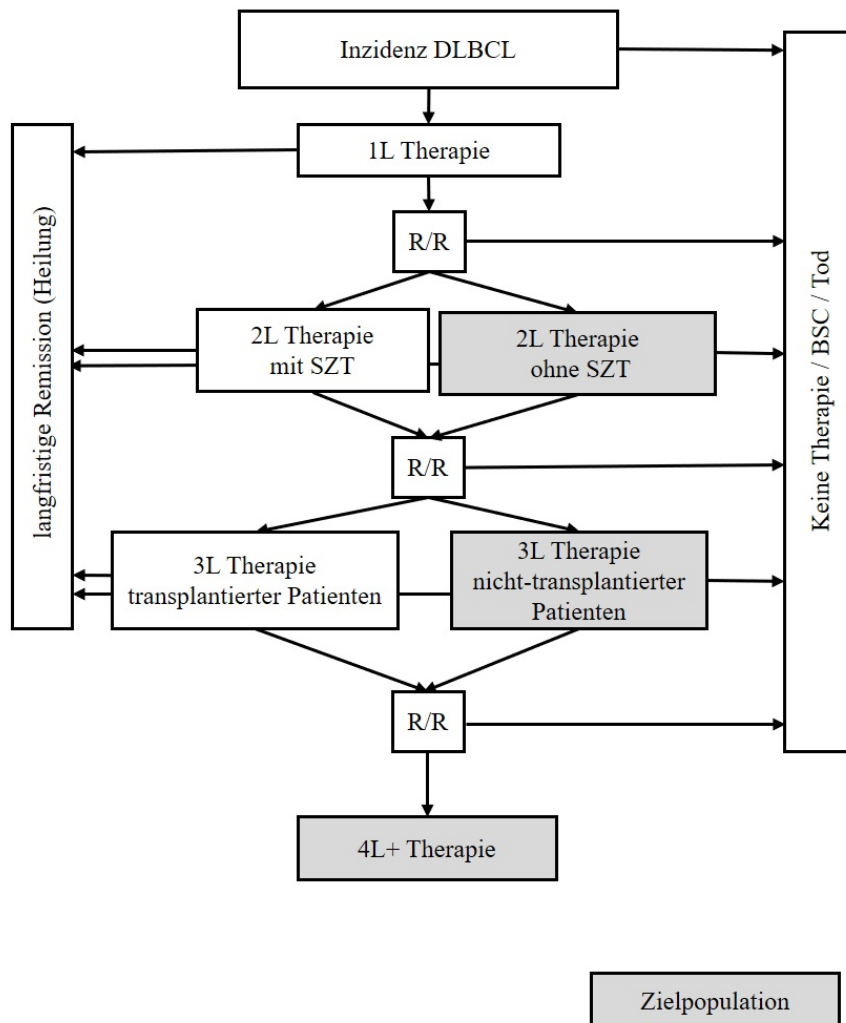


Abbildung 3-1: Ablauf des epidemiologischen Modells zur Schätzung von Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Die Patienten der grau markierten Elemente stellen die Zielpopulation dar.

Nachfolgend wird aus den oben genannten Schritten der belastbarste Wert der Populationsgröße (plausibelster Wert) berechnet. Im Anschluss wird ein alternatives Modellszenario dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen.

Grundsätzliche Modellannahmen

- Das DLBCL ist eine prinzipiell heilbare, ohne Behandlung jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankung. Damit ergibt sich die Indikation zu einer intensiven Therapie mit kurativer Absicht aus der Diagnose (5). Laut Anwendungsgebiet kommen nur Patienten mit Nicht-Ansprechen oder Fortschreiten ihrer Erkrankung während bzw. nach einer Therapie und Nicht-Infragekommen für eine SZT für eine Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Betracht. Patienten, die nur eine supportive Therapie erhalten oder eine Behandlung ablehnen, bleiben von der Population zur Berechnung des Patientenanteils mit R/R DLBCL ausgeschlossen.
- Geeignete Patienten mit R/R DLBCL erhalten in der Zweitlinie eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit SZT (HDT/SZT) (5). Zwecks Modellvereinfachung wurde angenommen, dass Patienten ohne Eignung für eine SZT in der Zweitlinientherapie auch in weiteren Therapielinien nicht für eine SZT in Frage kommen.
- Alle Berechnungen wurden mit exakten Zahlen durchgeführt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Daher addieren sich die dargestellten Patientenzahlen der Frauen und Männer nicht immer zur Gesamtzahl auf.

Ad (1) Prognose der neuerkrankten Patienten mit DLBCL

Da im vorliegenden Dossier von einer stabilen Entwicklung der Inzidenz des DLBCL ausgegangen wird (Tabelle 3-2), wurden die verfügbaren Inzidenzraten der Jahre 2010-2014 zur Prognose der Anzahl neuerkrankter Patienten, nach Geschlecht, gemittelt und konstant fortgeschrieben. Deren Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts ergab die Fallzahlen des DLBCL.

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts herangezogen. Für die Bevölkerungsprognose ab 2018 wurde die 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 (Variante 2-A G1-L1-W2015) verwendet, die die aktuelle Zuwanderung in Deutschland berücksichtigt (42, 43). Hierdurch ergeben sich im Kalenderjahr 2019 5.378 neuerkrankte Patienten (2.510 Frauen und 2.868 Männer) mit DLBCL in Deutschland.

Ad (2) Berechnung des Patientenanteils mit kurativer Erstlinientherapie

Die Standardtherapie in der Erstlinie des DLBCL ist die Chemoimmuntherapie mit R-CHOP (5). Zur Schätzung des Patientenanteils, der nach Diagnose mit kurativer Absicht behandelt wird (Therapierate), wurde eine orientierende Literaturrecherche bei MEDLINE durchgeführt. Als Einschlusskriterium wurde ein Diagnosezeitpunkt nach Einführung von Rituximab (1997 in den USA und 2000 in Europa) gewählt. Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorliegen altersgruppenspezifischer Angaben, da die Verträglichkeit einer aggressiven Therapie bedeutsam mit der Komorbidität und dem Alter der Patienten korreliert (44).

Die Ergebnisse der Recherche und deren altersgruppenspezifische Anteile von Patienten mit DLBCL und Erstlinientherapie sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Patienten mit DLBCL und Erstlinientherapie

Autor Jahr Land	Studien und Studienteilnehmer	Anteil Patienten mit DLBCL und Erstlinientherapie mit kurativer Absicht
Hamlin et al. 2014 USA (45)	Populationsbezogene retrospektive Kohortenstudie mit n=9.333 MEDICARE Patienten mit Diagnose DLBCL 2000-2007 und einem Alter bei Diagnose ≥ 66 Jahre; Daten stammen aus dem US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER)	89,5 % (66-70 Jahre, n=1.892) 82,9 % (71-75 Jahre, n=1.755) 77,5 % (76-80 Jahre, n=1.640) 75,3 % (81-85 Jahre, n=1.597) 74,7 % (>85 Jahre, n=1.583)
Smith et al. 2015 UK (46)	Populationsbezogene Kohortenstudie mit n=2.137 Patienten aus der Region Yorkshire, UK, mit Diagnose DLBCL 2004-2012 und einem medianen Alter bei Diagnose von 70,2 Jahren; Daten stammen aus dem britischen Haematological Malignancy Research Network (HMRN)	96,3 % (18-54 Jahre, n=366) 91,2 % (55-64 Jahre, n=354) 86,8 % (65-74 Jahre, n=537) 69,9 % (75-84 Jahre, n=386) 33,3 % (≥ 85 Jahre, n=66)
Wästerlid et al. 2018 Schweden (47)	Populationsbezogene retrospektive Kohortenstudie mit n=3.443 Patienten mit Diagnose DLBCL 2007-2013 und einem medianen Alter bei Diagnose von 70 Jahren; Daten stammen aus dem schwedischen Lymphomregister	98,7 % (18-49 Jahre, n=394) 98,0 % (50-59 Jahre, n=347) 95,8 % (60-69 Jahre, n=762) 90,9 % (70-79 Jahre, n=790) 47,3 % (80+ Jahre, n=460)
Nach Patienten und Altersgruppe gewichtete mittlere Therapieraten		92,6 % (<70 Jahre) 77,0 % (77+ Jahre) 83,6 % (alle Patienten)

Zur Abschätzung des Patientenanteils mit kurativer Erstlinientherapie wurden die mittleren, nach Studienteilnehmer gewichteten, altersgruppenspezifischen Therapieraten berechnet (Tabelle 3-3). Deren Multiplikation mit den Patienten aus 1), nach Altersgruppe, ergibt eine Gesamtwahrscheinlichkeit von 83,6 % oder 4.493 Patienten (2.097 Frauen und 2.396 Männer), die 2019 mit einer intensiven Erstlinientherapie mit kurativer Absicht behandelt werden.

Ad (3) R/R Patienten nach Erstlinientherapie

Der Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft ESMO (European Society für Medical Oncology) zufolge beträgt der Patientenanteil beim DLBCL mit Rezidiv oder Nichtansprechen auf die Primärtherapie 30 % (12). In einem Review von Li et al. (2018) beträgt der Anteil 30 % bis 40 % (48). Zur Bestimmung des Patientenanteils mit R/R DLBCL nach Erstlinientherapie wurde der mittlere Wert von Li et al. mit dem Wert der Leitlinie gemittelt $\{[(30 \% + 40 \%) / 2 + 30 \%] 2\}$.

Von diesen Annahmen ausgehend wird für 2019 für das vorliegende Anwendungsgebiet von 32,5 % oder 1.460 Patienten (681 Frauen und 779 Männer) mit Nichtansprechen oder Rezidiv auf eine kurative Erstlinientherapie ausgegangen.

Ad (4) (Nicht-)Eignung für eine SZT

Gisselbrecht et al. (2018) zufolge werden die meisten Rezidive innerhalb einer zweijährigen Nachsorge entdeckt (24). Dieses Zeitfenster wurde zur Berechnung der Therapierate in der Zweitlinientherapie herangezogen. Hierfür wurde angenommen, dass die Patienten aus 3) gegenüber der Erstlinienbehandlung um zwei Jahre gealtert sind. Eine Neuberechnung analog

der Vorgehensweise in 2) ergab für 2019 einen Anteil mit intensiver Therapie von 82 % oder 1.198 Patienten (559 Frauen und 639 Männer).

Gemäß Leitlinie der DGHO eignen sich nur Patienten unterhalb des 60-70. Lebensjahres ohne therapielimitierende Komorbiditäten für eine SZT. Aufgrund dieser unspezifischen Empfehlungen wurde auf Alter und Komorbidität als Kriterium für die (Nicht-) Eignung für eine SZT verzichtet und nach Literaturangaben zu epidemiologischen Studien oder Experteneinschätzungen gesucht. Eine Recherche bei MEDLINE ergab einen relevanten Treffer. Einem Review von Gisselbrecht et al. (2018) zufolge eignen sich nur 50 % aller Patienten mit R/R DLBCL für eine SZT (24). Damit ergeben sich für 2019 in Deutschland 599 Patienten (279 Frauen und 319 Männer) mit Eignung für eine SZT.

Trotz Eignung für eine SZT können einer eigenen Berechnung zufolge nur 46,4 % der Patienten mit R/R DLBCL nach Erstlinientherapie tatsächlich transplantiert werden (siehe Tabelle 3-4) (24).

Tabelle 3-4: Verwendete Studien zur Berechnung der Transplantationsrate bei Patienten mit R/R DLBCL nach Erstlinientherapie

Autor, Jahr Studiename	Salvage- Therapie	N Studienteilnehmer	Transplantations- rate	N transplantiert
Gisselbrecht et al. 2010 CORAL (22)	R-ICE	202	50 %	101
	R-DHAP	194	54 %	105
Crump et al. 2014 NCIC-CTG LY.12 (49)	DHAP	304	49 %	149
	GDP	306	50 %	159
van Imhoff et al. 2017 ORCHARD (50)	R-DHAP	223	37 %	83
	O-DHAP	222	33 %	74
Nach Patientenzahl gewichteter Anteil aus allen Studien		1.451	46,4 % (674/1.451)	674
(R)-GDP: (Rituximab)-Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin; O-DHAP: Ofatumumab- Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-DHAP: Rituximab-Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-ICE: Rituximab-Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin				

Ad (5) R/R Patienten nach Zweitlinientherapie

53,6 % (100 %-46,4 %) aller Patienten mit Eignung für eine SZT werden nicht transplantiert, weil z.B. die Stammzellapherese nicht durchgeführt werden kann oder die Patienten nicht auf die Salvage-Therapie ansprechen oder keine SZT wünschen (Tabelle 3-4).

Die jährlichen Progressionsraten nach Transplantation oder nach Chemoimmuntherapie bei Patienten mit R/R DLBCL ohne Eignung für eine SZT wurden anhand von Kaplan-Meier Kurven zum progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) abgeschätzt. Die verwendeten Studien sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Durch die Anpassung der Differenzfunktion (OS-PFS) mit einer Exponentialfunktion ergeben sich über einen Zeitraum von 10 Jahren nach Transplantation kumulativ für das Jahr 2019 eine Anzahl von 77 Patienten (36 Frauen und 41 Männer) mit Progression nach Transplantation und eine Anzahl von

211 Patienten (98 Frauen und 112 Männer) mit Progression nach Chemoimmuntherapie bei Nicht-Eignung für eine SZT.

Tabelle 3-5: Verwendete Studien zur Abschätzung der jährlichen Progressionsrate nach Zweitlinientherapie

Autor Jahr	Studie und Studienpopulation	Progressionsrate
Martin et al. 2008 (51)	Retrospektive Studie GEL/TAMO n=163 Patienten erhalten R-ESHAP Salvage- Therapie	nach HDT+SZT jährlich: 2 % (1-2 Jahre) 1 % (3-10 Jahre) gesamt* 27,8%
Arcari et al. 2016 (7)	Retrospektive multizentrische Studie aus Italien, n=55 Patienten erhalten BR (n=4 mit HDT+SZT), medianes Alter=76 Jahre	nach Chemoimmuntherapie jährlich: 2 % (1-10 Jahre) gesamt* 35,2%
Mounier et al. 2013 (8)	Offene multizentrische Phase II Studie, n=49 Patienten erhalten R-GemOx (n=17 nach HDT+SZT), medianes Alter= 69 Jahre	
Wang et al. 2013 (52)	Phase II Studie, n= 32 Patienten erhalten R-Lenalidomid (n=7 mit HDT+SZT), medianes Alter =65 Jahre	
*Anteil lebender Patienten mit Progression nach Zweitlinientherapie über einen Zeitraum von 10 Jahren kumuliert, bezogen auf die Patienten mit intensiver Zweitlinientherapie aus Ad (4)		
R-ESHAP: Etoposid, Methylprednisolon (Solu-Medrol®), Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin; BR: Bendamustin, Rituximab; R-GemOx: Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; R-Lenalidomid: Rituximab, Lenalidomid		

Ad (6) R/R Patienten nach Drittlinientherapie

Die Therapierate transplantierter Patienten mit R/R DLBCL wird in der Drittlinie auf 66 % (33), die nach fehlgeschlagener/nicht durchgeführter SZT auf 70,6 % (3) geschätzt. Für die Therapierate der Patienten ohne Eignung für eine SZT aus der Zweitlinie wird in der Drittlinie ein gemittelter Wert von 68,3 % angenommen. Die Progressionsrate der transplantierten Patienten wird auf 27,8%, die nach Chemoimmuntherapie auf 35,2% geschätzt (Tabelle 3-5).

Im Kalenderjahr 2019 sind diesen Annahmen zufolge 51 Patienten (24 Frauen und 27 Männer) nach Transplantation der Zielpopulation von Pola+BR in der Drittlinientherapie zuzuordnen. Hinzu kommen 227 Patienten (106 Frauen und 121 Männer) mit fehlgeschlagener/nicht durchgeführter SZT sowie 144 Patienten (67 Frauen und 77 Männer) ohne Eignung für eine SZT, die mit einer Chemoimmuntherapie in der Zweitlinie behandelt wurden. Insgesamt erhalten diesen Annahmen zufolge 35,2 % oder 422 Patienten (197 Frauen und 225 Männer) aus der Zweitlinientherapie eine Drittlinientherapie und werden damit der Zielpopulation von Pola+BR in der Drittlinie zugeordnet.

Ad (7) R/R Patienten, die eine Viert- und Folgelinientherapie erhalten

Zur Bestimmung der Progressions- und Therapieraten der vierten und nachfolgenden Therapielinien standen keine epidemiologischen Daten zur Verfügung.

Die Patienten der jeweils nachfolgenden Therapielinie werden daher anhand eines mittleren Therapieanteils aus Berechnungsschritt (5) (37,5 %) und Angaben zu Patienten in der Drittlinientherapie aus der Publikation von Wang et al. (2017) abgeschätzt (53). Bei Wang et al. wurden auf Basis von n=271 Patienten aus dem HMRN mit Diagnose DLBCL im Zeitraum von 2009 bis 2013 anhand einer diskreten Ereignissimulation n=4.880 Studienteilnehmer generiert. 18,4 % (106/577) der Patienten aus der Zweitlinientherapie wurden auch in der dritten Therapielinie behandelt.

Daher wird angenommen, dass ab der Viertlinientherapie jeweils 27,95 % $[(37,5 \% + 18,4 \%) / 2]$ der Patienten mit R/R DLBCL in der nachfolgenden Therapielinie behandelt werden. Mit dieser Annahme ergeben sich weitere 163 Patienten (76 Frauen und 87 Männer), die der Zielpopulation von Pola+BR in der Viert- bis Achtlinientherapie zugeordnet werden (siehe Tabelle 3-6).

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation von Pola+BR erfolgte in mehreren Schritten. Zuerst wurde die Inzidenz des DLBCL im Jahr 2019 prognostiziert (n=5.378). Danach wurde die Anzahl der Patienten geschätzt, die eine intensive Erstlinientherapie mit kurativer Absicht erhielten (n=4.493). Zusammengefasst sind 32,5 % (n=1.460) der Patienten entweder refraktär auf die Erstlinientherapie oder erleiden nach dieser ein Rezidiv. Unter Berücksichtigung einer Therapierate von 82 % ist nur die Hälfte dieser Patienten (n=599) für eine SZT geeignet. Die verbleibenden Patienten (n=599) stellen die Zielpopulation von Pola+BR in der Zweitlinie dar. Trotz Eignung für eine SZT werden nur 46,4 % (n=278) der Patienten transplantiert werden. Somit erhalten 53,6 % (n=321) der Patienten trotz Eignung keine SZT. Letztere stellen bei einer Therapierate von 70,6 % (n=227) die Zielpopulation von Pola+BR in der Drittlinie dar. Hinzu kommen n=144 Patienten ohne Eignung für eine SZT, n=51 Patienten mit Rezidiv nach Transplantation sowie n=163 Patienten aus der Viert- bis Achtlinientherapie im selben Jahr.

Die Zielpopulation für Pola+BR umfasst somit n=1.184 Patienten im Jahr 2019.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2019 (plausibelster Wert).

Therapie- linie	Populationen in Deutschland 2019, (4a + 5 + 6 fallen in die Zielpopulation)		Männer	Frauen	Gesamt
1.te Linie	Ad 1	Neuerkrankte Patienten mit DLBCL (ICD-10 C83.3) ^a	2.868	2.510	5.378
	Ad 2	83,6 % ^b von 1) erhalten eine kurative Erstlinientherapie	2.396	2.097	4.493
2.te Linie	Ad 3	32,5 % ^c von 2) sind R/R nach Erstlinientherapie	779	681	1.460
	Ad 4a	50 %^d von 3) sind nicht für eine SZT geeignet	319	279	599
	Ad 4b	50 % ^d von 3) sind für eine SZT geeignet	319	279	599

Therapie- linie	Populationen in Deutschland 2019, (4a + 5 + 6 fallen in die Zielpopulation)		Männer	Frauen	Gesamt
3.te Linie	Ad 5	46,6 % ^e von 4b) werden transplantiert, 27,8 % ^f sind R/R und erhalten bei einer Therapierate von 66 % ^g eine Drittlinientherapie	27	24	51
		53,4 % ^h von 4b) werden nicht transplantiert und erhalten bei einer Therapierate von 70,6 % ⁱ eine Drittlinientherapie	121	106	227
		35,2 % ^j von 4a) die nicht für eine SZT geeignet sind, sind R/R und erhalten bei einer Therapierate von 68,3 % ^k eine Drittlinientherapie	77	67	144
4.te – 8.te Linie	Ad 6	27,9 % ^l der jeweils vorangegangenen Therapielinie erhalten eine Viert- bis Achtlinientherapie	87	76	163
Zielpopulation			631	552	1.184
eigene Prognose durch die konstante Fortschreibung der mittleren Inzidenzraten (je 100.000 Personen), nach Altersgruppe und Geschlecht, der verfügbaren Jahre 2010 bis 2014, multipliziert mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts. Für die Bevölkerungszahlen wurde die aktualisierte 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2-A, G1-L1-W2015) verwendet, Quellen: ZfKD (37), Statistisches Bundesamt (42, 43) ^b eigene Berechnung, gewichtetes arithmetisches Mittel, Quelle: Hamlin et al. (2014), Smith et al. (2015), Wästerlid et al. (2018) (10, 44, 45) ^c ESMO Leitlinie (2015), Li et al. (2018) (12, 48) ^d unter Annahme einer Therapierate von 82 %, Quelle: Hamlin et al. (2014), Smith et al. (2015), Wästerlid et al. (2018) (10, 44, 45) ^e eigene Berechnung, entspricht einer Transplantationsrate von 23,2 % bezogen auf alle Patienten mit intensiver Zweitlinientherapie, Quelle: Gisselbrecht et al. (2010), Crump et al. (2014), van Imhoff et al. (2017) (22, 49, 50) ^f eigene Berechnung, Quelle: Gisselbrecht et al. (2010) (22) ^g Nagle et al. (2013) (33) ^h eigene Berechnung, Gesamtwahrscheinlichkeit auf Basis einer jährlichen Progressionsrate über einen Zeitraum von 10 Jahren, Quelle: Martin et al. (2008) (51) ⁱ Quelle: Van der Neste et al. (2017) (3) ^j eigene Berechnung, Therapieraten aus der Drittlinientherapie, bezogen auf Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, Quelle: Nagle et al. (2013), Van der Neste et al. (2017) (3, 33) ^k gemittelte Therapierate, Quelle: Nagle et al. (2013), Van der Neste et al. (2017) (3, 33) ^l eigene Berechnung, Mittelwert der Modell-Therapierate der Drittlinientherapie, bezogen auf Patienten mit intensiver Zweitlinientherapie, und der Therapierate der Drittlinie bei Wang et al. (2017), Quelle: Nagle et al. (2013), Van der Neste et al. (2017) (3, 33), Wang et al. (2017) (53); Werte nach Linie (Männer/Frauen/Gesamt): Viertlinientherapie 63/55/118, Fünftlinientherapie 18/15/33, Sechstlinientherapie 5/4/9, Siebtlinientherapie 1/1/3, Achtlinientherapie 0/0/1					

Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung

Zur Bestimmung der Modellparameter wurden möglichst unterschiedliche Quellen herangezogen und deren Ergebnisse nach Patientenzahlen gewichtet. Einige Parameter basieren auf einzelnen Publikationen, wie der Anteil der Patienten ohne Eignung für eine SZT oder auf schwacher Evidenz, wie der Patientenanteil mit Rezidiv oder Nichtansprechen auf die Primärtherapie.

Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet. Da für beide Parameter keine weiteren Literaturangaben zur Verfügung standen wurde versucht, der Unsicherheit durch eine eigene Abschätzung der Progressionsraten auf die Primärtherapie Rechnung zu tragen. Um Alterseffekte zu kontrollieren, wurde nach Studien mit unterschiedlichen Alterskohorten gesucht und deren jährliche Progressionsraten nach Erstlinientherapie, nach Altersgruppen getrennt, abgeschätzt (Tabelle 3-1). Die Vorgehensweise erfolgte analog der in

Berechnungsschritt (5) beschriebenen Modellierung der Differenzfunktionen von OS und PFS. Die zugrundeliegenden Daten befinden sich im Technischem Dokument (41).

Tabelle 3-7: Verwendete Studien zur Abschätzung der jährlichen Progressionsraten nach Erstlinientherapie

Autor Jahr	Studien und Studienteilnehmer	Alter Studienteilnehmer Jährliche Progressionsraten
Pfreundschuh et al. 2011 (54)	MINT, offene randomisierte Studie, Patienten aus 18 Ländern, medianes Alter 41-49 Jahre, Stadium II-IV: 22%-28%, ECOG $\geq$ 1: 15%-28%, erhalten Chemo (n=410) oder R-Chemo (n=410)	jährlich 0-64 Jahre: 2% (1-8 Jahre) 1% (9-10 Jahre)
Coiffier et al. 2002, 2010 (55, 31)	GELA, randomisierte Studie, Patienten aus 86 Zentren in Frankreich, Belgien und der Schweiz, medianes Alter 69 Jahre, Stadium* III/IV: 80%, ECOG $\geq$ 1: 19%, erhielten R-CHOP (n=202) oder CHOP (n=196)	jährlich: 65-74 Jahre: 1% (1-10 Jahre)
Gobba et al. 2018 (56)	Retrospektive Studie, Patienten aus 4 Zentren in Italien und der Schweiz, medianes Alter 84 Jahre, Stadium* III/IV: 51%, ECOG $\geq$ 1: 23% erhielten R (n=119) oder Chemo (n=239)	jährlich: 75+ Jahre: 2% (1-8 Jahre) 1% (9-10 Jahre)
Progressionsrate gesamt**		22,8 %
*Ann-Arbor-Klassifikation		
**Anteil Patienten mit Progression nach Erstlinientherapie über einen Zeitraum von 10 Jahren kumuliert, bezogen auf die Patienten mit intensiver Erstlinientherapie; Quelle: Technisches Dokument (41)		

Zusammenfassend sind damit 22,8% (n=1.024) der Patienten entweder refraktär auf die Erstlinientherapie oder erleiden nach dieser ein Rezidiv. Unter Berücksichtigung einer Therapierate von 82 % ist nur die Hälfte dieser Patienten (n=420) für eine SZT geeignet. Die verbleibenden Patienten (n=420) stellen die Zielpopulation von Pola+BR in der Zweitlinie dar. Trotz Eignung für eine SZT werden nur 46,4 % (n=195) der Patienten transplantiert werden. Somit erhalten 53,6 % (n=225) der Patienten trotz Eignung keine SZT. Letztere stellen bei einer Therapierate von 70,6 % (n=159) die Zielpopulation von Pola+BR in der Drittlinie dar. Hinzu kommen n=101 Patienten ohne Eignung für eine SZT, n=36 Patienten mit Rezidiv nach Transplantation sowie n=114 Patienten aus der Viert- bis Siebtlinientherapie im selben Jahr. Die Untergrenze der Zielpopulation für Pola+BR umfasst somit n=830 im Jahr 2019.

Die verwendete Parametervariation zur Berechnung des plausibelsten Werts und der Untergrenze der Zielpopulation ist in Tabelle 3-8 zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-8: Verwendete Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

	Plausibelster Wert	Untergrenze
Patientenanteil mit Rezidiv oder Nichtansprechen auf die Primärtherapie	32,5 % ^a	22,8 % ^b
^a eigene Berechnung (12, 48)		
^b eigene Berechnung (31, 54-56)		

Aus der in Tabelle 3-8 gezeigten Parametervariation ergaben sich eine Ober- und Untergrenze der geschätzten Zielpopulation. Die resultierende Unsicherheitsspanne ist in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Resultierende Unsicherheitsspanne der Patienten im Anwendungsgebiet

Schätzung	Prognose der Zielpopulation für 2019
Obergrenze (plausibelster Wert)	1.184
Untergrenze	830

Damit ergeben sich für das Jahr 2019 für die Zielpopulation von Pola+BR bei Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, eine Ober- bzw. Untergrenze von n=1.184 bzw. n=830 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von n=1.184 Patienten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2024

Die historische Entwicklung der inzidenten Fallzahlen des DLBCL (durchgezogene Linien) von 2010-2014, nach Geschlecht, ist in Abbildung 3-2 dargestellt (37, 41). Die konstante Fortschreibung der mittleren Inzidenzraten der Jahre 2010-2014, multipliziert mit der Referenzpopulation des statistischen Bundesamts, ergab die prognostizierten Fallzahlen (gestrichelten Linien) (41). Damit wurde von einer stabilen Entwicklung der Inzidenz des DLBCL bis zum Jahr 2024 ausgegangen und es wurden lediglich die Änderungen in der Demografie in Deutschland berücksichtigt. Für die Bevölkerungsprognose wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 (Variante 2-A G1-L1-W2015) verwendet, die die aktuelle Zuwanderung in Deutschland berücksichtigt (43).

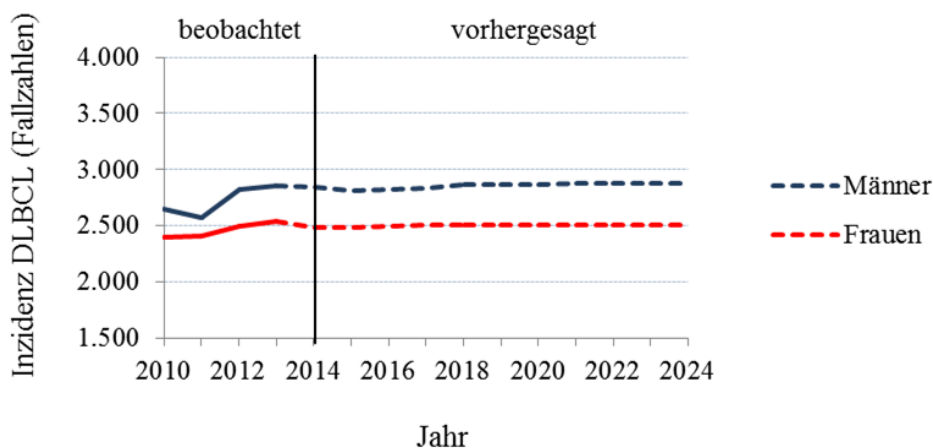


Abbildung 3-2: Historische (2010-2014) und prognostizierte (2015-2024) Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenz (Fallzahlen) des DLBCL

Die geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Kalenderjahre 2019 bis 2024 ist in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2019 bis 2024

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Obergrenze (plausibelster Wert)	1.184	1.183	1.183	1.183	1.183	1.182
Untergrenze	830	829	829	829	829	828
Quelle: Technisches Dokument (41)						

Fazit

Die Zielpopulation für Pola+BR umfasst 1.184 Patienten für das Jahr 2019. Diese Anzahl ist plausibel und wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Entwicklung der Zielpopulation stellt jedoch in der Tendenz eher eine Unterschätzung dar, da neue wirksame Therapieoptionen zu einem leichten Anstieg der Patienten mit R/R DLBCL bei gleichbleibender Inzidenz führen können.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pola+BR	1.184 (830 – 1.184)	1.034 (725 – 1.034)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der GKV-Patienten, die für eine Behandlung mit Pola+BR in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2018 (72.781.399) (57) durch die Bevölkerungsprognose von 2018 (83.289.000 Personen) (aktualisierte 13. Koordinierte Vorausberechnung, Variante 2-A G1-L1-W2015) (43) geteilt.

Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,4 %, dessen Gültigkeit auch bis zum Kalenderjahr 2024 angenommen wird. Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation 2019 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist inklusive der Angabe der Unsicherheit in Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 dargestellt.

Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die beginnend innerhalb eines Jahres mit Polatuzumab Vedotin behandelt werden könnten, beträgt somit 1.034.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Pola+BR in Frage kommen, Prognose für 2019

Populationen in Deutschland 2019		Anzahl Patienten 2019
A	Population in Deutschland ^a	83.399.000
B	Anzahl der Neuerkrankungen mit DLBCL (ICD-10: C83.3) ^b	5.378
C	Zielpopulation: R/R Patienten mit DLBCL mit Nicht-Eignung für eine SZT ^c	1.184 (830 – 1.184)
D	87,4 % von C) sind Patienten in der GKV ^d	1.034 (725 – 1.034)
^a aktualisierte 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2-A, G1-L1-W2015), Quelle: Statistisches Bundesamt (43) ^b eigene Prognose durch die konstante Fortschreibung der eigens berechneten mittleren Inzidenzraten (je 100.000 Personen), nach Altersgruppe und Geschlecht, der verfügbaren Jahre 2010 bis 2014, multipliziert mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts. Für die Bevölkerungszahlen wurde die aktualisierte 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2-A, G1-L1-W2015) verwendet, Quelle: ZfKD (37), Statistisches Bundesamt (42, 43) ^c eigene Berechnung, siehe Technisches Dokument (41) ^d eigene Berechnung, Quellen: BMG (57), Statistisches Bundesamt (43)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pola+BR	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Beträchtlich	1.034 (725 – 1.034)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Berechnungen wurden 1.034 (725 – 1.034) GK-versicherte erwachsene Patienten ermittelt, die für eine Behandlung mit Pola+BR in Frage kämen.

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen zeigen, dass für Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens bestehen und alle Patienten gleichermaßen von einer Therapie mit Pola+BR profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Pola+BR wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (ZfKD des RKI, GEKID und Statistisches Bundesamt) sowie die in Abschnitt 3.2.1 identifizierten relevanten internationalen und europäischen Leitlinien verwendet.

Für die Angaben zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität wurden die Daten des ZfKD und GBE verwendet, weil diese eine valide und in der Berichterstattung differenzierte Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen (34–39).

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts herangezogen. Für die Bevölkerungsprognose wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 (Variante 2-A G1-L1-W2015) verwendet, die die aktuelle Zuwanderung in Deutschland berücksichtigt (42, 43).

Der Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie in kurativer Absicht sowie der Anteil der Patienten ohne Eignung für eine SZT wurden jeweils anhand einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE identifiziert. Die darüber hinaus verwendete Literatur wurde mittels Handsuche recherchiert. Detaillierte Angaben sind im Technischen Dokument zu finden (41).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, bestimmt.

Die Anzahl der GK-versicherten Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen (57).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Pharma AG (Roche). Fachinformation POLIVY: Stand Januar 2020; 2020.
2. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill DS, Linch D, Trněný M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(1):51–7.
3. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill DS, Linch D, Trněný M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(2):216–21.
4. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:498–505.
5. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand November 2018; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>.
6. Hong JY, Yoon DH, Suh C, Kim WS, Kim SJ, Jo J-C et al. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: A multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol* 2018; 97(8):1437–43.
7. Arcari A, Chiappella A, Spina M, Zanlari L, Bernuzzi P, Valenti V et al. Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: An Italian retrospective multicenter study. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(8):1823–30.

8. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R-O et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013; 98(11):1726–31.
9. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, Mendoza FH de, Digumarti R, Gomez H et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: A phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(7):696–706.
10. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015; 112(9):1575–84.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20):2375–90.
12. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack AS, Meignan M, López-Guillermo A et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v116-25.
13. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11):1630–6.
14. Stathis A, Owens C. Risk factors, etiology, and pathogenesis: In: Younes A, editor. *Handbook of Lymphoma*. Cham, s.l.: Springer International Publishing, p. 11-20; 2016.
15. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87(2):146–71.
16. Buckner TW, Dunphy CH, Fedoriw YD, van Deventer HW, Foster MC, Richards KL et al. Complete spontaneous remission of diffuse large B-cell lymphoma of the maxillary sinus after concurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12(6):455–8.
17. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329(14):987–94.
18. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109(5):1857–61.
19. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123(6):837–42.
20. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol* 2014; 25(11):2124–33.
21. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31(3):209–16.

22. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trněný M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27):4184–90.
23. Crump M. Management of Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(6):1195–213.
24. Gisselbrecht C, van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 182(5):633–43.
25. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, van der Lelie H, Bron D et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333(23):1540–5.
26. van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant J-P et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1342–8.
27. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380(1):45–56.
28. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(1):31–42.
29. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation YESCARTA® (Axicabtagen-Ciloleucel): Stand: April 2019; 2019; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022184>.
30. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kymriah® (Tisagenlecleucel): Stand: September 2018; 2018; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022124>.
31. Coiffier B, Thieblemont C, van den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116(12):2040–5.
32. Seshadri T, Stakiw J, Pintilie M, Keating A, Crump M, Kuruvilla J. Utility of subsequent conventional dose chemotherapy in relapsed/refractory transplant-eligible patients with diffuse large B-cell lymphoma failing platinum-based salvage chemotherapy. *Hematology* 2008; 13(5):261–6.
33. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013; 88(10):890–4.
34. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). 5-Jahres-Prävalenz des NHL, Fallzahlen nach Geschlecht: Datenstand: 21.11.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [aufgerufen 21.11.2019].

35. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). 5-Jahres-Prävalenz des NHL, Rohe Rate, nach Altersgruppe und Geschlecht: Datenstand: 21.11.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [aufgerufen 21.11.2019].
36. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). 5-Jahres-Prävalenz des NHL, Fallzahlen nach Altersgruppe und Geschlecht: Datenstand: 21.11.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [aufgerufen 21.11.2019].
37. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Anfrage zur Inzidenz des DLBCL; 2019; 12.02.2019.
38. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Inzidenz des NHL, Fallzahlen: Datenstand: 21.11.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. [aufgerufen 21.11.2019].
39. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mortalität des DLBCL: Nach Geschlecht. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=670:35721178D>. [aufgerufen 15.05.2019].
40. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A et al. Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(5):979–85.
41. Roche Pharma AG (Roche). Technisches Dokument; 2019.
42. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsfortschreibung: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=27855829&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=27855852. [aufgerufen 15.05.2019].
43. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=F1AD1CB33CEB7C0110CEDDF0188081D4.GO_1_1?operation=begriffsRecherche&suchanweisung_language=de&suchanweisung=Bev%C3%B6lkerungsprognose. [aufgerufen 15.05.2019].
44. Wästerlid T, Mohammadi M, Smedby KE, Glimelius I, Jerkeman M, Bottai M et al. Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: A Swedish lymphoma register study. *J Intern Med* 2019; 285(4):455–68.
45. Hamlin PA, Satram-Hoang S, Reyes C, Hoang KQ, Guduru SR, Skettino S. Treatment patterns and comparative effectiveness in elderly diffuse large B-cell lymphoma patients: A surveillance, epidemiology, and end results-medicare analysis. *Oncologist* 2014; 19(12):1249–57.
46. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: A UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol* 2015; 39(6):1103–12.

47. Wästerlid T, Biccler JL, Brown PdN, Bøgsted M, Enblad G, Mészáros Jørgensen J et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group Population-based Study. *Ann Oncol* 2018; 29(8):1882–3.
48. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50(1):74–87.
49. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32(31):3490–6.
50. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshta KM, Kuliczowski K et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(5):544–51.
51. Martín A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008; 93(12):1829–36.
52. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: A phase II clinical trial. *Leukemia* 2013; 27(9):1902–9.
53. Wang H-I, Smith A, Aas E, Roman E, Crouch S, Burton C et al. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): A discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. *Eur J Health Econ* 2017; 18(2):255–67.
54. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trněný M, Shepherd L et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncology* 2011; 12(11):1013–22.
55. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4):235–42.
56. Gobba S, Moccia AA, Gulden-Sala W, Conconi A, Diem S, Cascione L et al. Outcome of patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with "standard" immunochemotherapy: A large retrospective study from 4 institutions. *Hematol Oncol* 2018; 36(1):84–92.
57. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand.: Jahresdurchschnitt 2018.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6	1
+ Rituximab		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6	1
+ Bendamustin		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1+2	6	2
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin (1).

Pola+BR wird für eine Dauer von insgesamt 6 Zyklen á 21 Tagen gegeben.

Die Gabe von Polatuzumab Vedotin erfolgt in den Zyklen 1 bis 6 jeweils am ersten Tag des 21-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 6 Gaben an insgesamt 6 Behandlungstagen resultieren.

Die Gabe von Rituximab erfolgt in den Zyklen 1 bis 6 jeweils am ersten Tag des 21-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 6 Gaben an insgesamt 6 Behandlungstagen resultieren.

Die Gabe von Bendamustin erfolgt in den Zyklen 1 bis 6 jeweils an Tag 1 und Tag 2 des 21-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 12 Gaben an insgesamt 12 Behandlungstagen resultieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6
+ Rituximab		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6
+ Bendamustin		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1+2	12
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	6	1x 140 mg	6x 140 mg
+ Rituximab		6	3x 100 mg 1x 500 mg	18x 100 mg 6x 500 mg
+ Bendamustin		12	1x 100 mg 3x 25 mg	12x 100 mg 36x 25 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin (1) und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch einzubeziehen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ als Unisex-Standardpatient zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg) (2). Daraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,9 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) (3).

Polatuzumab Vedotin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert (1,8 mg/kg). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Polatuzumab Vedotin eine Dosis von 138,6 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 140 mg Polatuzumab Vedotin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 6 Durchstechflaschen à 140 mg.

Rituximab wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche dosiert (375 mg/m²). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Rituximab eine Dosis von 712,5 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher drei Durchstechflaschen à 100 mg und eine Durchstechflasche à 500 mg Rituximab einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 18 Durchstechflaschen à 100 mg und sechs Durchstechflaschen à 500 mg.

Bendamustin wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche dosiert (90 mg/m²). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergeben sich für Bendamustin eine Dosis von 171,0 mg pro Gabe und ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 1.026 mg. Für jeden Behandlungstag sind drei Durchstechflaschen à 25 mg und eine Durchstechflasche à 100 mg Bendamustin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 36 Durchstechflaschen à 25 mg und zwölf Durchstechflaschen à 100 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Polatuzumab Vedotin	15.132,87 € (POLIVY 140mg, 1 Durchstechflasche)	14.270,14 €
+ Rituximab	716,94 € (TRUXIMA 100 mg, 2 Durchstechflaschen) 1.777,00 € (TRUXIMA 500 mg, 1 Durchstechflasche)	676,09 € 1.677,02 €
+ Bendamustin	374,54 € (BENDAMUSTIN accord 25 mg, 5 Durchstechflaschen) 1.465,01 € (BENDAMUSTIN accord 100 mg, 5 Durchstechflaschen)	355,52 € 1.394,24 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) (4). Dazu wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen. Alle angegebenen Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauer-Taxe vom 15.01.2020 wider (5). Die Preise bzw. Rabatte für Polatuzumab Vedotin werden voraussichtlich zum 15.02.2020 in der Lauer-Taxe veröffentlicht.

Polatuzumab Vedotin (140 mg, 1 Durchstechflasche)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 15.132,87 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 860,97 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 1a SGB V)
- 1,77 € (Rabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 14.270,14 €.

Rituximab (100 mg, 2 Durchstechflaschen)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 716,94 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 39,08 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 1a SGB V)
- 1,77 € (Rabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 676,09 €.

Rituximab (500 mg, 1 Durchstechflasche)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.777,06 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 98,21 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 1a SGB V)
- 1,77 € (Rabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.677,08 €.

Bendamustin (25 mg, 5 Durchstechflaschen)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 374,54 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 17,25 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 1a SGB V)
- 1,77 € (Rabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 355,52 €.

Bendamustin (100 mg, 5 Durchstechflaschen)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.465,01 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 69,00 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 1a SGB V)
- 1,77 € (Rabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.394,24 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalem Antikörper (mAK)	1x pro Zyklus	6
+ Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK	1x pro Zyklus	6
+ Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2x pro Zyklus	12

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Angaben zu „zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen“ entfallen, da hier keine regelhaften Unterschiede gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt werden können. Stattdessen werden nur die „sonstigen GKV-Leistungen“ gemäß Hilfstaxe abgebildet.

Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Lösungen und parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinaus durch die Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert und als sonstige GKV-Leistungen definiert (vgl. etwa Tragende Gründe des G-BA zum Beschluss über Venetoclax vom 16.05.2019) (6).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

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

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe“ (7).

Bei der Behandlung mit Pola+BR werden über den Zeitraum von 6 Zyklen insgesamt 12 parenterale Infusionslösungen mit mAK (6x Polatuzumab Vedotin, 6x Rituximab) und 12 Zytostatika-haltige parenterale Infusionslösungen (12x Bendamustin) zubereitet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Lösungen und parenteraler Lösungen mit mAK gemäß Hilfstaxe

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit mAK von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an (7).

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK	426, 00 €
+ Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK	426, 00 €
+ Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	972, 00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	85.620,84 €	-	426,00 €	86.046,84 €
+ Rituximab		16.147,29 €	-	426,00 €	16.573,29 €
+ Bendamustin		5.905,92 €	-	972,00 €	6.877,92 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit R/R DLBCL, für welche Pola+BR eingesetzt werden kann, beträgt geschätzt 1.063 (siehe Kapitel 3.2.4).

Kontraindikationen

Laut Fachinformation (1) liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Pola+BR folgende Gegenanzeigen vor:

- Aktive, schwere Infektionen.

Für die genannten Kontraindikationen liegen keine verlässlichen Angaben zu Häufigkeiten vor. Aus diesem Grund wird die Zielpopulation an dieser Stelle nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Die Therapieabbrüche werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da auch Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch Polatuzumab Vedotin zumindest zeitweise erhalten haben.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in der Studie GO29365 nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Aufteilung ambulant/stationär

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Polatuzumab Vedotin überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen lassen sich eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation und damit auch eine Änderung der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen GKV-Gesamttherapiekosten nicht exakt quantifizieren.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu den jeweiligen Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Es werden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus und Dosierung pro m² KOF bzw. Körpergewicht verwendet. Zur Definition des „Unisex-Standardpatienten“ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes (Mikrozensus 2017) sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen (2, 3).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2020) berechnet (5). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (4). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe mit Stand 15.01.2020 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €) (5). Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einer KOF von 1,9 m² wurde berücksichtigt.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Die Ermittlung der anfallenden Zuschläge für die Herstellung von Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen und parenteraler Lösungen mit mAK erfolgte gemäß Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) (7).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 0 und 3.3.4 berechnet. Kosten für Pola+BR wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Darstellung des Versorgungsanteils von Pola+BR wurden Angaben aus Fachinformationen und Leitlinien herangezogen (1).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Pharma AG (Roche). Fachinformation POLIVY: Stand Januar 2020; 2020.
2. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung; 2017.
3. Du Bois D, Du Bois EF. A Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight Be Known. Archives of Internal Medicine 1916; 17:863–71.
4. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 6. Mai 2019 (BGBl. I S. 646) geändert worden ist; 2019. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.
5. Lauer-Taxe. Arzneimittelpreise: Stand: 15.01.2020; 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; 2019.
7. GKV-Spitzenverband. Anlage_3_zur_Hilfstaxe: Stand 01.02.2018; 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2 – 4.7, 4.9, 6.2 – 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Dosierung und Art der Anwendung

Polivy darf nur unter Aufsicht von in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten erfahrenem medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Polivy beträgt 1,8 mg/kg, angewendet als intravenöse Infusion alle 21 Tage, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab über 6 Zyklen. Polivy, Bendamustin und Rituximab können in beliebiger Reihenfolge an Tag 1 eines jeden Zyklus angewendet werden. Wird Bendamustin mit Polivy angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Bendamustin 90 mg/m²/Tag an Tag 1 und Tag 2 eines jeden Zyklus und die empfohlene Dosis von Rituximab 375 mg/m² an Tag 1 eines jeden Zyklus. Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungen bei Patienten, die mit 1,8 mg/kg Polivy bei einer Gesamtdosis von > 240 mg behandelt werden, wird empfohlen, die Dosis von 240 mg/Zyklus nicht zu überschreiten.

Wenn nicht bereits eine Prämedikation besteht, ist bei Patienten vor Anwendung von Polivy eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum zu verabreichen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Polivy versäumt wurde, ist sie so bald wie möglich nachzuholen und das Anwendungsschema so anzupassen, dass ein 21-tägiges Intervall zwischen den Dosen beibehalten wird.

Dosisanpassungen

Wenn bei einem Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, ist die Infusionsrate von Polivy zu verlangsamen oder die Anwendung zu unterbrechen. Die Anwendung von Polivy ist umgehend und dauerhaft abubrechen, wenn bei einem Patienten eine lebensbedrohliche Reaktion auftritt.

Für Dosisanpassungen bei peripherer Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) siehe Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Dosisanpassungen von Polivy bei peripherer Neuropathie (PN)

Schweregrad der PN an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassungen
Grad 2 – 3	Polivy-Behandlung unterbrechen bis Verbesserung auf $\leq$ Grad 1. Bei Verbesserung auf Grad $\leq$ 1 an oder vor Tag 14, Behandlung mit Polivy mit dauerhaft reduzierter Dosis von 1,4 mg/kg fortsetzen. Wenn bereits eine Dosisreduktion auf 1,4 mg/kg erfolgt ist, Behandlung mit Polivy abbrechen. Wenn keine Verbesserung auf Grad $\leq$ 1 an oder vor Tag 14 eingetreten ist, Behandlung mit Polivy abbrechen.
Grad 4	Behandlung mit Polivy abbrechen.

Für Dosisanpassungen bei Myelosuppression, siehe Tabelle 3-23.

Tabelle 3-23: Dosisanpassungen von Polivy, Bendamustin und Rituximab bei Myelosuppression

Schweregrad der Myelosuppression an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassungen ¹
Grad 3 – 4 Neutropenie	Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Neutrophilenzahl auf $> 1.000/\mu\text{l}$. Bei Wiederanstieg der Neutrophilenzahl auf $> 1.000/\mu\text{l}$ an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne zusätzliche Dosisreduktionen. Bei Wiederanstieg der Neutrophilenzahl auf $> 1.000/\mu\text{l}$ nach Tag 7: - Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung mit Dosisreduktion von Bendamustin entweder von 90 mg/m² auf 70 mg/m² oder von 70 mg/m² auf 50 mg/m². - Wenn bereits eine Dosisreduktion von Bendamustin auf 50 mg/m² erfolgt ist, Behandlung komplett abbrechen.
Grad 3 – 4 Thrombozytopenie	Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Thrombozyten auf $> 75.000/\mu\text{l}$. Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf $> 75.000/\mu\text{l}$ an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne Dosisreduktionen. Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf $> 75.000/\mu\text{l}$ nach Tag 7: - Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung mit Dosisreduktion von Bendamustin entweder von 90 mg/m² auf 70 mg/m² oder von 70 mg/m² auf 50 mg/m². - Wenn bereits eine Dosisreduktion von Bendamustin auf 50 mg/m² erfolgt ist, Behandlung komplett abbrechen.
¹ Wenn die Primärursache lymphombedingt ist, muss die Dosis von Bendamustin möglicherweise nicht reduziert werden.	

Für Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen, siehe Tabelle 3-24.

Tabelle 3-24: Dosisanpassungen von Polivy, Bendamustin und Rituximab bei infusionsbedingten Reaktionen (infusion-related reaction, IRR)

Schweregrad der IRR an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassungen
Grad 1 – 3 IRR	Unterbrechung der Polivy-Infusion und Einleitung einer unterstützenden Behandlung. Beim ersten Auftreten von Giemen, Bronchospasmus oder einer generalisierten Urtikaria von Grad 3, Behandlung mit Polivy dauerhaft abbrechen. Bei wiederkehrendem Giemen oder Urtikaria von Grad 2 oder dem wiederkehrenden Auftreten jeglicher Symptome von Grad 3, Behandlung mit Polivy dauerhaft abbrechen. Andernfalls kann die Infusion, nach vollständigem Abklingen der Symptome, mit einer um 50 % verringerten Infusionsgeschwindigkeit wie vor der Unterbrechung fortgeführt werden. Treten keine weiteren infusionsbedingten Reaktionen auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten erhöht werden. Beim nächsten Behandlungszyklus Polivy über 90 Minuten infundieren. Treten keine infusionsbedingten Reaktionen auf, können die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden. Vor jedem Behandlungszyklus Prämedikation verabreichen.
Grad 4 IRR	Infusion von Polivy sofort abbrechen. Einleitung einer unterstützenden Behandlung. Behandlung mit Polivy dauerhaft abbrechen.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung von Polivy erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung von Polivy erforderlich. Eine Dosisempfehlung für Patienten mit $\text{CrCl} < 30$ ml/min wurde aufgrund begrenzter Daten nicht bestimmt.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Polivy bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin größer als $1,5 \times$ obere Normalgrenze [upper limit of normal, ULN]) ist zu vermeiden. Eine Anpassung der Anfangsdosis ist nicht erforderlich, wenn Polivy bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin größer als ULN bis kleiner oder gleich $1,5 \times$ ULN oder Aspartat-Aminotransferase [AST] größer als ULN) angewendet wird. In der Studienpopulation mit leichter Leberfunktionsstörung [definiert als AST oder ALT (Alaninaminotransferase) $> 1,0$ bis $2,5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN] gab es einen Anstieg der unkonjugierten MMAE-Exposition um 40 %, der als klinisch nicht signifikant eingestuft wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Polivy bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Polivy wird intravenös angewendet. Die Initialdosis von Polivy ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu verabreichen. Die Patienten sind während der Infusion und für mindestens 90 Minuten nach Beendigung der Initialdosis auf IRR/Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen. Wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde, kann die nachfolgende Dosis von Polivy als 30minütige Infusion verabreicht werden und die Patienten sind während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach Beendigung der Infusion zu überwachen. Polivy muss unter aseptischen Bedingungen und unter Aufsicht von Angehörigen von Gesundheitsberufen rekonstituiert und verdünnt werden. Polivy ist als intravenöse Infusion durch ein eigenes Infusionssystem, das mit einem sterilen, pyrogenfreien, Inline- oder Add-on-Filter (0,2 oder 0,22 Mikrometer Porengröße) mit niedriger Proteinbindungskapazität und einem Katheter ausgestattet ist, anzuwenden. Polivy darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Vorsichtsmaßnahmen vor Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels

Polivy enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist. Angemessene Verfahren für die korrekte Handhabung und Beseitigung sind zu befolgen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Myelosuppression

Schwerwiegende und schwere Neutropenie und febrile Neutropenie wurden bereits im ersten Zyklus bei Patienten berichtet, die mit Polivy behandelt wurden. Die prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) war in der klinischen Entwicklung vorgeschrieben und ist in Erwägung zu ziehen. Thrombozytopenie oder Anämie von Grad 3 oder 4 können ebenfalls unter Anwendung von Polivy auftreten. Das große Blutbild ist vor jeder Anwendung von Polivy zu überprüfen. Eine häufigere Überwachung der Laborwerte und/oder ein Aufschub oder ein Abbruch der Behandlung mit Polivy ist bei

Patienten mit Neutropenie und Thrombozytopenie von Grad 3 oder 4 in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Periphere Neuropathie (PN)

Eine PN wurde bei mit Polivy behandelten Patienten bereits im ersten Zyklus berichtet und das Risiko steigt mit aufeinanderfolgenden Dosen an. Bei Patienten mit vorbestehender PN kann es zu einer Verschlechterung dieser Nebenwirkung kommen. Bei der PN, die unter Behandlung mit Polivy berichtet wurde, handelt es sich überwiegend um sensorische PN. Dennoch wurde auch motorische und sensomotorische PN berichtet. Patienten sind auf Symptome einer PN, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Dysästhesie, neuropathische Schmerzen, Gefühl des Brennens, Muskelschwäche und Gangstörungen zu überwachen. Bei Patienten, bei denen eine neue PN auftritt oder sich eine PN verschlechtert, kann ein Aufschub, eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung mit Polivy erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Infektionen

Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Infektionen, einschließlich opportunistische Infektionen, wie Pneumonie (einschließlich *Pneumocystis jirovecii* und andere durch Pilze verursachte Pneumonien), Bakteriämie, Sepsis, Herpesinfektion und Zytomegalievirus-Infektion, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Polivy berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Reaktivierung latenter Infektionen wurde berichtet. Patienten sind während der Behandlung engmaschig auf Anzeichen bakterieller, mykotischer oder viraler Infektionen zu überwachen und müssen medizinischen Rat einholen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome auftreten. Eine antiinfektive Prophylaxe ist über den gesamten Zeitraum der Behandlung mit Polivy in Betracht zu ziehen. Bei Vorliegen einer aktiven schweren Infektion ist Polivy nicht zu verabreichen. Polivy und jegliche gleichzeitige Chemotherapie ist bei Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen auftreten, abzubrechen.

Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)

Polivy wurde bei Patienten mit HIV nicht untersucht. Hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von CYP3A-Inhibitoren, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Immunisierung

Lebend- oder attenuierte Lebendimpfstoffe sind nicht gleichzeitig mit der Behandlung anzuwenden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die kurz vor Behandlungsbeginn Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

PML wurde unter Behandlung mit Polivy berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind engmaschig auf neue oder sich verschlechternde neurologische, kognitive oder Verhaltensveränderungen, die auf eine PML hinweisen, zu überwachen. Wenn Verdacht auf eine PML besteht, ist die Behandlung mit Polivy und jegliche gleichzeitige Chemotherapie zu unterbrechen und wenn die Diagnose bestätigt wird, dauerhaft abzusetzen.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Für Patienten mit hoher Tumorlast und schnell proliferierendem Tumor kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines TLS bestehen. Geeignete Maßnahmen/eine geeignete Prophylaxe in Übereinstimmung mit lokalen Leitlinien sind vor Beginn der Behandlung mit Polivy zu ergreifen. Während einer Behandlung mit Polivy sind Patienten engmaschig auf das Auftreten eines TLS zu überwachen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Polivy kann IRR verursachen, einschließlich schwere Fälle. Verzögerte IRR bis zu 24 Stunden nach der Behandlung mit Polivy sind aufgetreten. Vor der Behandlung mit Polivy sind ein Antihistaminikum und ein Antipyretikum zu verabreichen und die Patienten sind während der Infusion engmaschig zu überwachen. Tritt eine IRR auf, ist die Infusion zu unterbrechen und entsprechende medizinische Maßnahmen sind einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Embryo-fetale Toxizität

Basierend auf dem Wirkmechanismus und präklinischen Studien kann Polivy bei Anwendung an Schwangeren den Fötus schädigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Schwangere sind über das Risiko für den Fötus aufzuklären. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polivy und für mindestens 9 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polivy und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Fertilität

In präklinischen Studien führte Polatuzumab Vedotin zu testikulärer Toxizität und kann die männliche Reproduktionsfähigkeit und Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Deswegen wird Männern, die mit Polivy behandelt werden, geraten, vor Behandlungsbeginn Spermaproben einfrieren und aufbewahren zu lassen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Von den 173 Patienten, die in der Studie GO29365 mit Polivy behandelt wurden, waren 95 (55 %) $\geq$ 65 Jahre. Patienten $\geq$ 65 Jahre hatten numerisch eine höhere Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen (64 %) als Patienten $<$ 65 Jahre (53 %). Klinische Studien mit Polivy schlossen keine ausreichende Anzahl an Patienten $\geq$ 65 Jahre ein, um zu ermitteln, ob sie anders auf Polivy ansprechen als jüngere Patienten.

Hepatotoxizität

Schwerwiegende Fälle von Hepatotoxizität, die vergleichbar mit einem hepatozellulären Schaden waren, einschließlich Erhöhungen der Transaminasen und/oder des Bilirubins, sind bei Patienten unter Behandlung mit Polivy aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine vorbestehende Lebererkrankung, erhöhte Ausgangs-Leberenzymwerte und

gleichzeitig angewendete Arzneimittel können das Risiko erhöhen. Die Leberenzym- und Bilirubinwerte sind zu überwachen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu ‚natriumfrei‘.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien beim Menschen mit Polatuzumab Vedotin zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A4-Inhibitoren, -Substrate oder -Induktoren sind und mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die P-gp-Inhibitoren sind

Basierend auf physiologiebasierten pharmakokinetischen Modellen (PBPK) von MMAE, welches aus Polatuzumab Vedotin freigesetzt wird, können starke CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (area under the concentration-time curve, AUC) von unkonjugiertem MMAE um 48 % erhöhen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol), sind engmaschiger auf Anzeichen für Toxizitäten zu überwachen. Unkonjugiertes MMAE verändert voraussichtlich die AUC gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind (z. B. Midazolam), nicht. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) können die Exposition von unkonjugiertem MMAE verringern.

Arzneimittelwechselwirkungen von Rituximab und Bendamustin in Kombination mit Polatuzumab Vedotin

Die Pharmakokinetik (PK) von Rituximab und Bendamustin wird durch die gleichzeitige Anwendung von Polatuzumab Vedotin nicht beeinflusst. Basierend auf PK-Populationsanalysen wird gleichzeitig angewendetes Rituximab mit um 24 % erhöhter Plasma-AUC von antikörperkonjugiertem MMAE (acMMAE) und um 37 % verringerter unkonjugierter Plasma-AUC von MMAE in Verbindung gebracht. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bendamustin hat keine Wirkung auf acMMAE- und unkonjugierte MMAE-Plasma-AUC.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin und für mindestens 9 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Männer

Männliche Patienten von Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zu Schwangeren unter Behandlung mit Polivy. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Basierend auf dem Wirkmechanismus und präklinischen Studien kann Polatuzumab Vedotin den Fötus schädigen, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Die Anwendung von Polivy während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Polatuzumab Vedotin oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten während einer Behandlung mit Polivy nicht stillen.

Fertilität

In präklinischen Studien führte Polatuzumab Vedotin zu testikulärer Toxizität und kann die männliche Reproduktionsfähigkeit und Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Deswegen wird Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, geraten, vor Behandlungsbeginn Spermaproben einfrieren und aufbewahren zu lassen. Männern, die mit Polivy behandelt werden, wird empfohlen während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Polivy hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. IRR, PN, Fatigue und Schwindel können während der Behandlung mit Polivy auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen vor. Die bisher höchste getestete Dosis beträgt 2,4 mg/kg, die als intravenöse Infusion angewendet wurde. In dieser Dosis traten PN-Ereignisse mit höherer Häufigkeit und höherem Schweregrad auf. Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung gekommen ist, ist die Infusion sofort abubrechen und eine engmaschige Überwachung ist angezeigt.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

Dauer der Haltbarkeit**Ungeöffnete Durchstechflasche**

2 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht soll die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Die chemische und physikalische Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung wurde über 72 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) bzw. 24-stündiger Lagerung bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C) nachgewiesen.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung wurde für die in Tabelle 3-25 aufgeführten Zeitspannen nachgewiesen. Verdünnte Lösung ist zu verwerfen, wenn die Aufbewahrungszeit die in Tabelle 3-25 aufgeführten Zeitspannen überschritten hat.

Tabelle 3-25: Zeitspannen, für die eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung gezeigt wurde

Verdünnungsmittel zur Zubereitung der Infusionslösung	Aufbewahrungszeit der Infusionslösung¹
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)	Bis zu 24 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) oder bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C)
Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)	Bis zu 72 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) oder bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C)
5 % Glucose	Bis zu 72 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) oder bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C)
¹ Zur Sicherstellung der Produktstabilität, angegebene Aufbewahrungszeiten nicht überschreiten.	

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Polivy enthält eine zytotoxische Komponente und muss unter Aufsicht eines in der Anwendung von zytotoxischen Substanzen erfahrenen Arztes verabreicht werden. Verfahren für die korrekte Handhabung und Beseitigung von antineoplastischen und zytotoxischen Arzneimitteln sind zu befolgen. Das rekonstituierte Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Während der gesamten Handhabung dieses Arzneimittels ist eine geeignete aseptische Technik anzuwenden. Polivy muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden und vor der Anwendung in einem intravenösen Infusionsbeutel verdünnt werden, der eine 9-mg/ml-Natriumchlorid-(0,9 %)-Injektionslösung oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-(0,45 %)-Injektionslösung oder 5 % Glucose enthält. Die rekonstituierte Lösung sowie die Infusionslösung dürfen nicht eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt werden.

Anweisungen zur Rekonstitution

1. Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 7,2 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Polivy 140-mg-Durchstechflasche, um eine Einmaldosis der Lösung mit 20 mg/ml Polatuzumab Vedotin zu erhalten. Richten Sie den Strahl auf die Wand der Durchstechflasche und nicht direkt auf den Lyophilisat-Kuchen.
2. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.
3. Prüfen Sie die rekonstituierte Lösung auf Verfärbungen und Partikel. Die zubereitete Lösung muss farblos bis leicht bräunlich, klar bis leicht opaleszent und frei von sichtbaren Partikeln sein. Nicht verwenden, wenn die rekonstituierte Lösung eine Verfärbung oder eine Trübung aufweist oder sichtbare Partikel enthält.

Anweisungen zur Verdünnung

1. Polivy muss in einem intravenösen Infusionsbeutel mit einem minimalen Volumen von 50 ml, der eine 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung oder 4,5-mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5 % Glucose enthält, auf eine finale Konzentration von 0,72 - 2,7 mg/ml verdünnt werden.
2. Bestimmen Sie das Volumen der benötigten rekonstituierten 20 mg/ml Lösung anhand der erforderlichen Dosis (siehe unten):

Gesamtdosis von Polivy (ml), zur weiteren Verdünnung =

$$\text{Dosis Polivy (mg/kg)} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)} / \text{Konzentration der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche (20 mg/ml)}$$

3. Entnehmen Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus der Polivy Durchstechflasche unter Verwendung einer sterilen Spritze und verdünnen Sie es im intravenösen Infusionsbeutel. Verwerfen Sie in der Durchstechflasche übrig gebliebene rekonstituierte Lösung.

4. Mischen Sie vorsichtig den intravenösen Infusionsbeutel indem Sie ihn langsam umdrehen. Nicht schütteln.
5. Prüfen Sie den Inhalt des intravenösen Infusionsbeutels auf Partikel und werfen Sie die Lösung, wenn Partikel vorhanden sind.

Vermeiden Sie den Transport der zubereiteten Infusionslösung, da Bewegung zu Aggregation führen kann. Wenn die zubereitete Infusion transportiert werden soll, entnehmen Sie die Luft aus dem Infusionsbeutel und begrenzen Sie den Transport auf 30 Minuten bei Raumtemperatur (9 °C - 25 °C) oder 24 Stunden gekühlt (bei 2 °C - 8 °C). Wenn die Luft entnommen wurde, ist ein Infusionsset mit einem Einstechdorn und Belüftung erforderlich, um eine korrekte Dosierung während der Infusion sicherzustellen. Die gesamte Aufbewahrungs- und Transportzeit der verdünnten Lösung darf die in Tabelle 3-25 definierte Aufbewahrungszeit nicht überschreiten (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

Polivy muss über ein eigenes Infusionssystem verabreicht werden, das mit einem sterilen, pyrogenfreien, In-line- oder Add-on-Filter (0,2 oder 0,22 Mikrometer Porengröße) mit niedriger Proteinbindungskapazität und einem Katheter ausgestattet ist.

Polivy ist kompatibel mit intravenösen Infusionsbeuteln mit Produktkontaktflächen aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefinen, wie Polyethylen (PE) und Polypropylen. Zusätzlich wurden keine Inkompatibilitäten mit Infusionssets oder Infusionshilfen mit Produktkontaktflächen aus PVC, PE, Polyurethan, Polybutadien, Acrylnitril-Butadien-Styrol, Polycarbonat, Polyetherurethan, Fluorethylenpropylen oder Polytetrafluorethylen oder mit Filtermembranen aus Polyethersulfon oder Polysulfon beobachtet.

Hinweise zur Beseitigung

Polivy ist nur zur Einmalanwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus Annex IIb ergibt sich die folgende Anforderung:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (2).

In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: Polivy darf nur unter Aufsicht von in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten erfahrenem medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex IV beinhaltet folgende Anforderungen:

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Folgende “Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang II D-E genannt (2):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH, Marketing Authorisation Holder) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-26: Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ – Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit BR weiter zu bestätigen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den primären klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) für die Studie GO29365, einschließlich der primären Analyse von Arm H (n = 64) sowie einer gepoolten Analyse von Arm G (n = 42) und Arm H (n = 64) bereitstellen.	Q3 2020
Um weitere Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin beim DLBCL vorzulegen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den CSR für die Studie GO39942 zur Verfügung stellen, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) versus R-CHOP bei Patienten mit bisher unbehandeltem, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom untersucht.	Q4 2021

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-27: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Karzinogenität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben: Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Bewertungen als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER-Berichterstattung Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: GO29365

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben: Keine Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Bewertungen als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER-Berichterstattung Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: GO39942
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben: - Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung / Besondere Patienten-gruppen / Leberfunktionsstörung - Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften / Leberfunktionsstörung Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Bewertungen als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER-Berichterstattung Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben: - Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung / Besondere Patienten-gruppen / Nierenfunktionsstörung - Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften / Nierenfunktionsstörung Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Bewertungen als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER-Berichterstattung Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation/Packungsbeilage beschrieben: <u>Fachinformation</u> - Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Packungsbeilage</u> - Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Polivy beachten? Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Bewertungen als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER-Berichterstattung Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Abkürzungen: PBRER, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report; PSUR, Periodic Safety Update Report Quelle: (3)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Fachinformation von Polatuzumab Vedotin, EPAR und der Risk-Management-Plan (EU-RMP) (1–3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Pharma AG (Roche). Fachinformation POLIVY: Stand Januar 2020; 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR; 2019.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR POLIVY/POLATUZUMAB VEDOTIN: RMP Version number: 1.3; 2019; 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Prämedikation	Wenn nicht bereits eine Prämedikation besteht, ist bei Patienten vor Anwendung von Polivy eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum zu verabreichen. (Seite 1, 4.2, Dosierung)	ja
2	Infusion	Die Initialdosis Polivy ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu verabreichen. [...] Wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde, kann die nachfolgende Dosis von Polivy als 30-minütige Infusion verabreicht werden und die Patienten sind während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach Beendigung der Infusion zu überwachen. (Seite 2, 4.2, Art der Anwendung)	ja
4	Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen	Die Patienten sind während der Infusion und für mindestens 90 Minuten nach Beendigung der Initialdosis auf IRR/ Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen. [...] (...) und die Patienten sind während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach Beendigung der Infusion zu überwachen. (Seite 2, 4.2, Art der Anwendung)	ja
5	Gabe von Prophylaxe	Die prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) war in der klinischen Entwicklung vorgeschrieben und ist in Erwägung zu ziehen. (Seite 2, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	nein
6	Großes Blutbild	Das große Blutbild ist vor jeder Anwendung von Polivy zu überprüfen. (Seite 2, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom Januar 2020 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2019/4.Quartal verwendet (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche Pharma AG (Roche). Fachinformation POLIVY: Stand Januar 2020; 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 4. Quartal 2019; 2019.