

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 zuvor unbehandeltem DLBCL*

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

Stand: 06.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	14
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	21
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	22
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	23
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	24
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	28
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	28
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	30
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	36
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	39
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	40
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	41
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	43
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	44
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	44
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	60
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	61
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	62
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	62
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	63
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	65

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenzen des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016 – 2018, in Deutschland .....	15
Tabelle 3-2: Inzidenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016-2018, in Deutschland.....	16
Tabelle 3-3: Patienten mit DLBCL und systemischer Erstlinientherapie .....	18
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2022 .....	19
Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation bis 2027 .....	20
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	21
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Pola+R-CHP infrage kommen, Prognose für 2022 .....	22
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	22
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	29
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	30
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	31
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	33
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	37
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	38
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	39
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	40
Tabelle 3-17: Dosisanpassungen von Polivy bei peripherer Neuropathie (PN) .....	45
Tabelle 3-18: Dosisanpassungen von Polivy, Chemotherapie und Rituximab bei Myelosuppression.....	47
Tabelle 3-19: Dosisanpassungen von Polivy bei infusionsbedingten Reaktionen (infusion-related reaction, IRR) .....	48
Tabelle 3-20: Zeitspannen, für die eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung gezeigt wurde.....	56
Tabelle 3-21: Zusammenfassung des RMP .....	60

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....63

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Historische (2010-2018) und prognostizierte (2019-2027) Entwicklung der Inzidenz (Fallzahlen) des DLBCL, nach Geschlecht; Quelle: ZfKD (Datenstand 21.12.2021) (24, 29, 31, 32).....	20

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erstlinie
°C	Grad Celsius
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ABC	Activated B-cell
ANC	Absolute neutrophile count
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCL-2/-6	B-cell lymphoma -2/-6
BR	Bendamustin und Rituximab
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäischen Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal center B-cell
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HGBL	High-grade B-cell lymphoma
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
ICD	International statistical classification of diseases and related health problems
IU	International unit

IPI	International prognostic index
IRR	Infusion related reaction
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mAK	monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MYC	MYC ist ein Gen, das für ein Protein (MYC) codiert, welches die Expression anderer Gene verstärkt
µl	Mikroliter
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Not otherwise specified
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report
PBPK	Physiologiebasiert pharmakokinetisch
PE	Polyethylen
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PN	Periphere Neuropathie
PVC	Polyvinylchlorid
Pola	Polatuzumab Vedotin
PSUR	Periodic safety update report
R	Rituximab
R/R	Rezidivierend/ refraktär
RMP	Risk-Management-Plan
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
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 dagegen sprechen.

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 bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (1L, Erstlinie DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma) (1).

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 (2, 3). 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 POLARIX beinhaltet folgende Vergleichstherapie:

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP).

R-CHOP stellt eine angemessene Vergleichstherapie dar. R-CHOP ist die Standardtherapie für Patienten mit 1L DLBCL (4). Die Dosierung von R-CHOP im Rahmen von POLARIX mit sechs Zyklen CHOP in Kombination mit Rituximab plus zwei zusätzliche Gaben Rituximab orientiert sich am anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und ist so auch in Leitlinien empfohlen (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 (2020-B-100) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 09.07.2020 stattgefunden (5). Im Anwendungsgebiet 1L DLBCL hat der G-BA für ein vollständiges Nutzenbewertungsverfahren folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Erwachsene Patienten mit DLBCL zur Erstlinientherapie:

Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP).

*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. Roche. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022; 2022.
2. EU. 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.
3. EMA. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product; 2022.
4. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand April 2021; 2021.
5. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-100 Polatuzumab Vedotin zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms; 2020.

### 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.*

#### 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 (siehe Kapitel 3.2.3).

#### *Klassifikation/Subtypen des DLBCL*

Die lymphatischen Neoplasien, zu denen die Lymphome einschließlich des DLBCL zählen, werden anhand der World Health Organization (WHO)-Klassifikation unterteilt (1). 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, NOS, not otherwise specified), das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom, das primär kutane DLBCL der unteren Extremität („leg type“), das Epstein-Barr-Virus-positive (EBV-positive) DLBCL, 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(B-cell lymphoma)-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, 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 (1, 2). Ein Sonderfall stellt das DLBCL 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 (2, 3).

### ***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 (2, 4). Im deutschen Versorgungskontext ergeben sich aus der Unterteilung nach Stadien keine Konsequenzen für die Therapie des DLBCL (2).

### ***Ursache***

Eine spezifische Ursache lässt sich beim DLBCL meist nicht identifizieren. Assoziationen mit hereditären Immundefizienz-Syndromen, Infektionen (EBV, Hepatitis-C-Virus [HCV], Humanes Immundefizienz-Virus [HIV]), Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus Erythematoses), Immunsuppressiva, Zytostatika, Herbiziden und organischen Lösungsmitteln sind beschrieben (5).

### ***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 (1).

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 (6, 7). 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 (7). Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Aus der medizinischen Literatur sind nur Einzelfälle von spontanen Remissionen beschrieben (8).

### ***Prognostische Faktoren beim DLBCL***

Der etablierte prognostische Score für das nicht vorbehandelte DLBCL ist der Internationale Prognostische Index (IPI, International prognostic index), der die Faktoren Alter ( $\leq$  vs.  $>$  60 Jahre), Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status 0-1 vs.  $\geq$  2), Anzahl extralymphatischer Manifestationen (0-1 vs.  $\geq$  2), Lactatdehydrogenase-Wert ( $\leq$  vs.  $>$  obere Normgrenze) und Krankheitsstadium bei Diagnosestellung (Ann-Arbor-Stadium I, II vs. III, IV) berücksichtigt (9). Anhand des IPI werden nicht vorbehandelte Patienten in vier Risikokategorien eingeteilt, die sich hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens deutlich unterscheiden. Eine Weiterentwicklung stellt die altersadjustierte Version dar (age-adjusted IPI) (10, 11). Daraus identifizierten sich vier Risikogruppen, welche eine Überlebensprognose unabhängig vom Alter erlauben. 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), einen großzelligen (konkordanten) Knochenmarksbefall, sehr große Lymphknoten-Manifestationen („Bulky disease“  $\geq 7,5$  cm) und das Vorliegen der immunoblastischen Variante (2, 12). Sowohl der IPI als auch die anderen prognostischen Faktoren haben derzeit nicht regelhaft Einfluss auf die Therapieentscheidungen im deutschen Versorgungskontext (2).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Polatuzumab Vedotin wird angewendet in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) für die Behandlung von Patienten mit 1L DLBCL (13).

#### **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.*

Die kombinierte Chemoimmuntherapie mit R-CHOP ist für Patienten mit 1L DLBCL der bisherige therapeutische Standard mit kurativer Intention (2, 3). Diese kann durch eine gezielte Bestrahlung (residueller) Lymphom-Manifestationen ergänzt werden. Mit dieser Therapie werden etwa 60 % aller Patienten geheilt (14, 15). Daraus folgt, dass ca. 40 % der DLBCL-Patienten nicht ansprechen (refraktäre Patienten) oder ein Rezidiv erleiden (16). Derzeit gibt es keine Möglichkeit, diese Patienten vor Beginn oder während der Therapie zu identifizieren.

Die Behandlung der 1L DLBCL folgt einem kurativen Ansatz. Das Scheitern der kurativen Primärtherapie stellt für Patienten in mehrfacher Hinsicht einen schweren Rückschlag dar. Zum einen wird für den Patienten, die bis dahin bestehende Hoffnung, geheilt zu sein, zunichtegemacht. Dies ist ein psychisch außerordentlich einschneidendes Erlebnis und eine Folgetherapie muss unverzüglich eingeleitet werden. Bei der notwendigen Therapie sind Arzt und Patient, sollte eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) nicht in Frage kommen, mit einer palliativen Therapiesituation mit ihren zahlreichen spezifischen Herausforderungen konfrontiert.

Trotz der aktuellen Fortschritte (13, 17–19) bei der Entwicklung von Folgetherapien ist das Rezidiv auch prognostisch ungünstig, da die Überlebenszeit oft limitiert ist. Zudem sind Folgetherapien häufig weniger gut verträglich und gehen mit einer höheren körperlichen Belastung für den Patienten einher.

Das Verhindern eines Rezidivs des DLBCL durch eine möglichst gute und lange wirksame Erstlinientherapie (mit hoher Ansprechrate und langer ereignisfreier Überlebenszeit) ist oberstes Therapieziel. Der seit 20 Jahren etablierte Standard R-CHOP erfüllt dieses Ziel für etwa 60 % der Patienten, und es ist in zahlreichen klinischen Studien (s.u.) (6, 20–23) nicht gelungen, diesen Anteil zu erhöhen. Deshalb besteht für die 40 % der 1L-Patienten, die mit dem aktuellen Therapiestandard R-CHOP nicht geheilt werden können, ein hoher Bedarf an neuen, wirksameren Therapien.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Seit der Zulassung von R-CHOP im Jahre 2002 gab es mehrere Versuche, diese Therapie zu optimieren oder zu ersetzen. Bisher konnten keine Verbesserungen erzielt werden (6, 20–23).

In der Studie POLARIX bewirkte der Einsatz von Pola+R-CHP eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien, ereignisfreien und progressionsfreien Überlebens und damit eine höhere Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung.

Mit Pola+R-CHP konnte zum ersten Mal nach 20 Jahren die Therapie für neu diagnostizierte Patienten mit DLBCL signifikant verbessert und der Anteil an potentiell geheilten Patienten erhöht werden.

### **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 Punktprävalenz 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 von Polatumumab Vedotin ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert: „POLIVY in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (1L DLBCL)“ (13).

Der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)-Leitlinie zufolge handelt es sich beim DLBCL um eine prinzipiell heilbare, jedoch im unbehandeltem Zustand rasch tödlich verlaufende Erkrankung (2). Damit ergibt sich die Indikation zu einer Therapie bei Diagnosestellung. Folglich wird für die vorliegende Indikation angenommen, dass grundsätzlich alle an einem DLBCL neuerkrankten Patienten im Einreichungsjahr des Dokuments für eine Behandlung mit Pola+R-CHP infrage kommen.

## Prävalenz

Daten zur Prävalenz des DLBCL (International classification of diseases [ICD]-10 C83.3) stellte das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) auf Anfrage zur Verfügung. Den Angaben des ZfKD zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL (Anzahl der zum Stichtag lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurücklag) im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2018 bei 18 817 (8 544 Frauen und 10 273 Männer) (Datenstand 21.12.2021) (24). In Tabelle 3-1 sind die aktuellen 5-jahresprävalenten Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner) des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, der letzten drei verfügbaren Jahre 2016-2018 dargestellt.

Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenzen des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016 – 2018, in Deutschland

Alter von...bis in Jahren	Kennzahlen	2016		2017		2018	
		w	m	w	m	w	m
0-44	5 – Jahres-Prävalenz Fallzahlen	404	710	414	707	399	707
45-54		581	926	587	956	563	919
55-64		1 124	1 510	1 140	1 531	1 125	1 605
65-74		1 887	2 330	1 874	2 373	1 838	2 351
75+		4 287	4 174	4 462	4 556	4 620	4 690
0-75+		8 284	9 650	8 477	10 123	8 544	10 273
0-44	5 – Jahres-Prävalenz Raten (je 100 000 Einwohner)	2,1	3,4	2,1	3,4	2,0	3,4
45-54		8,8	13,7	9,1	14,5	9,0	14,4
55-64		19,5	26,9	19,4	26,6	18,7	27,2
65-74		43,4	59,6	43,0	60,6	41,7	59,5
75+		78,0	114,3	80,0	121,2	82,3	122,8
0-75+		19,8	23,8	20,2	24,8	20,3	25,1

Quelle: ZfKD (24) (Datenstand 21.12.2021)  
Abkürzungen: m: männlich; w: weiblich

Männer waren häufiger an einem DLBCL erkrankt als Frauen. Am häufigsten betroffen sind die über 75-Jährigen. Bei beiden Geschlechtern ist eine Zunahme der Prävalenzraten im dargestellten Zeitraum zu beobachten.

## Inzidenz

Auch die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz des DLBCL in Deutschland stellte das ZfKD auf Anfrage zur Verfügung: Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2018 waren 6 279 Personen (2 809 Frauen und 3 470 Männer) neu an einem DLBCL erkrankt (Datenstand 21.12.2021) (24). Für das DLBCL sind die geschlechtsspezifischen inzidenten Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner) der letzten drei verfügbaren Jahre 2016-2018 in Tabelle 3-2 dargestellt. Bezogen auf die mittleren Fallzahlen in diesem Zeitraum machte das DLBCL

33,2 % (6 307/19 016) aller Neuerkrankungen mit Non-Hodkgin-Lymphom (NHL) aus (24, 25).

Tabelle 3-2: Inzidenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016-2018, in Deutschland

Alter von...bis in Jahren	Kennzahlen	2016		2017		2018	
		w	m	w	m	w	m
0-44	Inzidenz Fallzahlen	157	302	164	255	145	258
45-54		223	333	225	353	194	326
55-64		420	541	401	533	389	615
65-74		686	811	683	848	636	862
75+		1 418	1 420	1 403	1 470	1 446	1 410
0-75+		2 903	3 407	2 875	3 458	2 809	3 470
0-44	Inzidenz Raten (je 100 000 Einwohner)	0,8	1,5	0,8	1,2	0,7	1,2
45-54		3,4	4,9	3,5	5,3	3,1	5,1
55-64		7,3	9,6	6,8	9,3	6,5	10,4
65-74		15,8	20,7	15,7	21,7	14,4	21,8
75+		25,8	38,9	25,1	39,1	25,8	36,9
0-75+		7,0	8,4	6,9	8,5	6,7	8,5

Quelle: ZfKD (24) (Datenstand 21.12.2021)  
Abkürzungen: m: männlich; w: weiblich

Männer erkrankten im betrachteten Zeitraum rund 20 % häufiger an einem DLBCL als Frauen. In 2013 hatte die Zahl der Neuerkrankungen ihren Höhepunkt erreicht und fiel danach wieder ab, so dass von einem aufsteigenden Trend nicht sicher ausgegangen werden kann.

### Mortalität

Die Angaben zur Mortalität von Patienten mit DLBCL wurden der Datenbank des Statistischen Bundesamts entnommen: Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2020 verstarben in Deutschland 747 Personen (344 Frauen und 403 Männer) an einem DLBCL (26).

Pulte et al. publizierten Daten zum relativen Überleben mit DLBCL aus elf Landeskrebsregistern in Deutschland (27). 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 (27).

### Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zur Abschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) zum Einreichungsjahr des Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Die verfügbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz reichen aktuell bis 2018. Daher wurde ein epidemiologisches Modell erstellt. Da es

sich beim DLBCL um eine aggressive Erkrankung handelt, die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod führt, wurde ein inzidenzbasiertes Modell gewählt (2, 28).

### **Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell**

Die Berechnung der Zielpopulation orientiert sich an der Therapiestruktur der DGHO-Leitlinie zum DLBCL (2). Der Modellablauf ist wie folgt:

- (1) Prognose der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner)
- (2) Umrechnung der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) in Fallzahlen
- (3) Bestimmung einer Therapierate zur Abschätzung einer Untergrenze

Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (29).

### **Grundsätzliche vereinfachte Modellannahme**

Der DGHO-Leitlinie zufolge handelt es sich beim DLBCL um eine prinzipiell heilbare, jedoch im unbehandeltem Zustand rasch tödlich verlaufende Erkrankung (2). Damit ergibt sich die Indikation zu einer Therapie bei Diagnosestellung. Folglich wird angenommen, dass grundsätzlich alle neuerkrankten Patienten im Einreichungsjahr des Dossiers für eine Behandlung mit Pola+R-CHP infrage kommen. Dennoch sollen im vorliegenden Dossier auch Patienten mit 1L DLBCL, die eine supportive oder palliative Therapie erhalten oder eine Behandlung ablehnen, durch die Bildung einer Untergrenze der Zielpopulation berücksichtigt werden.

#### *Ad (1) Prognose der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner)*

Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit DLBCL in 2022 in Deutschland wurde der Vorgehensweise des RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt (30). Anhand einer Joinpoint-Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen die aktuellen Trends im Verlauf der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) von 1999 bis 2018, seit der letzten Trendänderung, ermittelt. Deren Fortschreibung bis ins Jahr 2022 ergaben die Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) im Einreichungsjahr des Dossiers.

#### *Ad (2) Umrechnung der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) in Fallzahlen*

Die Multiplikation der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) aus Ad 1) mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts, geteilt durch 100 000, ergaben die inzidenten Fallzahlen des DLBCL. Für die Bevölkerungszahlen bis 2020 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand (zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres) des Statistischen Bundesamts herangezogen (31). Für die Bevölkerungszahlen ab 2021 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet, die von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung ausgeht (32). Diese Vorgehensweise folgt dem RKI, wie in seinem aktuellen Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ beschrieben (30).

Für das Kalenderjahr 2022 ergaben sich somit 6 954 neuerkrankte Patienten (3 096 Frauen und 3 858 Männer) mit DLBCL in Deutschland.

*Ad (3) Bestimmung einer Therapierate zur Abschätzung einer Untergrenze*

Die Standardtherapie in der Erstlinie des DLBCL ist die Chemoimmuntherapie mit R-CHOP (2). Zur Schätzung des Patientenanteils, der nach Diagnose mit einer systemischen Therapie behandelt wird (Therapierate), wurde eine orientierende Literaturrecherche bei EMBASE, MEDLINE und der Cochrane Library durchgeführt. Als Einschlusskriterium wurde ein Diagnosezeitpunkt nach Einführung von Rituximab im Jahr 2000 in Europa gewählt. Ein weiteres Einschlusskriterium waren Kohortenstudien mit Patienten aus West- und Nordeuropa. Die Suchstrategie ist als Quelle hinterlegt (29). Die Ergebnisse der Literatursuche sind in Tabelle 3-3 gezeigt.

Tabelle 3-3: Patienten mit DLBCL und systemischer Erstlinientherapie

<b>Autor Jahr Land</b>	<b>Studien und Studienteilnehmer</b>	<b>Anteil Patienten mit DLBCL und systemischer Erstlinientherapie</b>
<b>Kanas et al. 2021 (33) Westeuropa</b>	Populationsbezogene Studie mit Registerdaten und Daten aus Umfragen zur Inzidenz, Prävalenz und Therapierate; n = 26 078 Patienten mit DLBCL kamen in 2020 für eine Erstlinienbehandlung infrage. Die Patienten stammen aus Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem UK	90 % (alle Altersgruppen, n = 23 470)
<b>Smith et al. 2015 (34) UK</b>	Populationsbezogene Kohortenstudie mit n = 2 137 Patienten aus der Region Yorkshire, UK, mit Diagnose DLBCL in 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)
<b>Wästerlid et al. 2018 (35) Schweden</b>	Populationsbezogene retrospektive Kohortenstudie <sup>c</sup> mit n = 3.443 Patienten mit Diagnose DLBCL in 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)
Abkürzungen: DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; HMRN: Haematological Malignancy Research Network; n: Anzahl der Patienten		

Aus den altersgruppenspezifischen Anteilen der beiden populationsbezogenen Kohortenstudien von Smith et al. (2015) und Wästerlid et al. (2018) wird die Abhängigkeit der Therapierate vom Alter der Patienten bei Diagnosestellung ersichtlich (34, 35). Daten aus Deutschland sind jedoch nur in der Studie von Kanas et al. (2021) enthalten (33). Letztere wurden anhand zweier Erhebungswellen in den Jahren 2018 und 2019 gewonnen und gemittelt. Dabei handelt es sich um jährliche Umfragen bei Ärzten, die von Kantar Health (CancerMPact® Treatment Architecture) durchgeführt werden (36). Demzufolge beginnen 90 % alle Patienten mit DLBCL eine systemische Therapie. Deren Verallgemeinerung auf den deutschen Versorgungsalltag ist

jedoch mit Unsicherheit behaftet, da die Analyse bei Kanas et al. nicht länderspezifisch erfolgte. Aufgrund von Aktualität und Teilnehmerzahl wurden jedoch schlussendlich die Daten von Kanas et al. zur Bildung einer Untergrenze herangezogen. Für die Obergrenze wurde eine Therapierate von 100 % gesetzt.

Damit können im Kalenderjahr 2022 mindestens 6 258 Patienten mit 1L DLBCL (2 786 Frauen und 3 472 Männer), höchstens jedoch 6 954 (3 096 Frauen und 3 858 Männer) mit Pola+R-CHP behandelt werden.

### **Zusammenfassung Berechnungsweg**

Die Berechnung der Zielpopulation von Pola+R-CHP erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz (je 100 000 Einwohner) des DLBCL prognostiziert und anhand der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerung in 2022 (83 587 000) in inzidente Fallzahlen umgerechnet (6 954). Danach wurde eine Spanne von Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten (können) abgeschätzt. Mindestens 90 % (6 258), höchstens jedoch 100 % (6 954) können mit Pola+R-CHP in 2022 behandelt werden. Die Zielpopulation für Pola+R-CHP umfasst somit 6 258 bis 6 954 Patienten in 2022 (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2022

	<b>Populationen in Deutschland in 2022</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Gesamt</b>
Ad 1	Bevölkerung in Deutschland (in tausend) <sup>a</sup>	42 307	41 280	83 587
Ad 1	Neuerkrankte Patienten mit DLBCL (Fallzahlen) <sup>b</sup>	3 096	3 858	6 954
Ad 2	Mindestens 90 % <sup>c</sup> erhalten eine systemische Erstlinientherapie	2 786	3 472	6 258
Ad 2	Höchstens 100 % <sup>d</sup> erhalten eine systemische Erstlinientherapie	3 096	3 858	6 954
<b>Zielpopulation</b>		<b>2 786-3 096</b>	<b>3 472-3 858</b>	<b>6 258-6 954</b>
14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (32)				
b: eigene Umrechnung der in Ad1) gezeigten Raten in Fallzahlen, Quelle: ZfKD (24, 29)				
c: Untergrenze, Quelle: Kanas et al. (2021) (33)				
d: Obergrenze, bei der angenommen wird, dass alle neuerkrankten Patienten mit DLBCL eine Behandlung mit Pola+R-CHP erhalten können				
Abkürzungen: DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma				

*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 die Angabe von Quellen.*

### Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2027

Die historische Entwicklung der inzidenten Fallzahlen des DLBCL von 2010-2018, nach Geschlecht (durchgezogene Linien), ist in Abbildung 3-1 dargestellt. Die konstante Fortschreibung der aktuellen Trends seit der letzten Trendänderung im Verlauf der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner), multipliziert mit der Referenzpopulation des statistischen Bundesamts, ergaben die prognostizierten Werte (gestrichelte Linien). Insgesamt wird von einer Zunahme der Neuerkrankungen für beide Geschlechter bis zum Jahr 2027 ausgegangen. Für die Umrechnung in Fallzahlen wurde bis 2020 die Bevölkerungsfortschreibung und ab 2021 die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet, die von einer moderaten Geburtenzahl, Lebenserwartung und Wanderung ausgeht (31, 32).

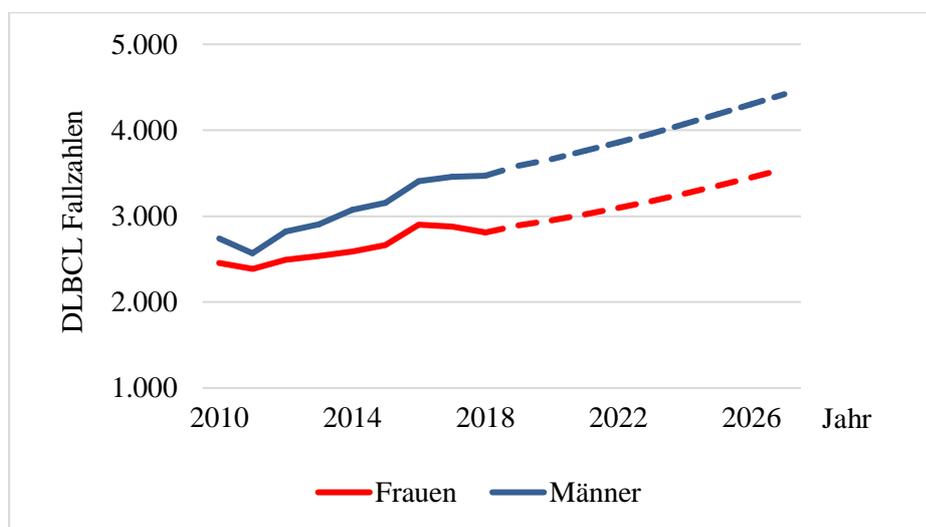


Abbildung 3-1: Historische (2010-2018) und prognostizierte (2019-2027) Entwicklung der Inzidenz (Fallzahlen) des DLBCL, nach Geschlecht; Quelle: ZfKD (Datenstand 21.12.2021) (24, 29, 31, 32).

Die geschätzte Entwicklung der Zielpopulation der Kalenderjahre 2022 bis 2027 ist in Tabelle 3-5 gezeigt.

Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation bis 2027

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Untergrenze</b>	6 258	6 420	6 601	6 787	6 977	7 172
<b>Obergrenze</b>	6 954	7 134	7 334	7 541	7 752	7 969
Quelle: Eigene Berechnung (29)						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: 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)
<b>Pola+R-CHP</b>	6 258–6 954	5 514–6 127
* auf Grundlage eines GKV-Anteils von 88,1 % (29, 37, 38) Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin plus Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Berechnung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Pola+R-CHP in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2020 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2020 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 88,1 % (73 274 131 / 83 160 871), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2020 angenommen wird (37, 38).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2022 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 gezeigt.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2022 für die Behandlung mit Pola+R-CHP infrage kommen, beträgt somit 5 514 bis 6 127 Patienten (siehe Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Pola+R-CHP infrage kommen, Prognose für 2022

Populationen in Deutschland in 2022		Anzahl
<b>A</b>	Bevölkerung (in tausend) <sup>a</sup>	83 587
<b>B</b>	Neuerkrankte Patienten mit DLBCL <sup>b</sup>	6 954
<b>C</b>	Mindestens 90 % <sup>c</sup> von B), höchstens jedoch 100 % <sup>d</sup> von B) kommen für eine Behandlung mit Polatuzumab in Frage	6 258 <sup>c</sup> -6 954 <sup>d</sup>
<b>D</b>	88,1 % <sup>e</sup> von C) sind Patienten in der GKV	5 514 <sup>c,e</sup> -6 127 <sup>d,e</sup>
14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (32) b: eigene Umrechnung der in Ad 1) gezeigten Raten in Fallzahlen; Quellen: ZfKD (24), Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (32) c: Untergrenze, Quelle: Kanas et al. (2021) (33) d: Obergrenze; Hier wird angenommen, dass alle neuerkrankten Patienten mit DLBCL eine Behandlung mit Pola+R-CHP erhalten können e: eigene Berechnung, Quellen: BMG (37), Statistisches Bundesamt (Bevölkerungsfortschreibung, durchschnittliche Bevölkerung) (38) Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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+R-CHP	1L DLBCL	Beträchtlich	5 514–6 127
Abkürzungen: 1L: Erstlinie; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin plus Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 5 514–6 127 GK-versicherte erwachsene Patienten ermittelt, die für eine Behandlung mit Pola+R-CHP infrage kämen.

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen zeigen, dass für Patienten mit 1L DLBCL keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens bestehen und alle Patienten gleichermaßen von einer Therapie mit Pola+R-CHP 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 bis 3.2.5**

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Pola+R-CHP wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (ZfKD des RKI, GEKID und Statistisches Bundesamt) herangezogen (24–26). Eine eigene Anfrage beim ZfKD ergab die

Daten zur Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (24). Außerdem wurden die in Abschnitt 3.2.3 identifizierten relevanten internationalen und europäischen Leitlinien durchsucht (2, 28).

Zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität wurden die Daten des ZfKD und des Statistischen Bundesamts verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen (24, 31, 32).

### **Epidemiologisches Modell**

Für die Bevölkerungszahlen bis 2020 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes, zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres, herangezogen. Für die Bevölkerung ab 2021 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet (31, 32).

Der Anteil der Patienten mit systemischer Erstlinientherapie wurden anhand einer orientierender Literaturrecherchen in MEDLINE und EMBASE identifiziert. Die Suchstrategie und Ergebnisse sind in einer Excel als Quelle hinterlegt (29).

Der Anteil der GK-versicherten Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen (37).

### **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. 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*; 127(20):2375–90, 2016. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand April 2021; 2021.
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 26 Suppl 5:v116-25, 2015. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
4. 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*; 7(11):1630–6, 1989. doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
5. 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.
6. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in

- Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*; 35(31):3529–37, 2017. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
7. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*; 87(2):146–71, 2013. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009.
  8. Buckner TW, Dunphy C, 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*; 12(6):455–8, 2012. doi: 10.1016/j.clml.2012.06.007.
  9. Shipp MA, Harrington DP. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*; 329(14):987–94, 1993. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
  10. 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*; 109(5):1857–61, 2007. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.
  11. 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*; 123(6):837–42, 2014. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108.
  12. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol*; 25(11):2124–33, 2014. doi: 10.1093/annonc/mdu109.
  13. Roche. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022; 2022.
  14. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*; 384(9):842–58, 2021. doi: 10.1056/NEJMra2027612.
  15. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, van den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*; 130(16):1800–8, 2017. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
  16. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2011:498–505, 2011. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.498.
  17. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation YESCARTA® (Axicabtagen-Ciloleucl): Stand: April 2019; 2019.
  18. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kymriah® (Tisagenlecleucl): Stand: September 2018; 2018.
  19. Incyte. Fachinformation MINJUVI: Stand Janaur 2022.
  20. Davies A, Cummin TE, Barrans S, Maishman T, Mamot C, Novak U et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 20(5):649–62, 2019. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.

21. Vitolo U, Witzig TE, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W et al. ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R 2 -CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*; 37:36–7, 2019. doi: 10.1002/hon.5\_2629.
22. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*; 37(15):1285–95, 2019. doi: 10.1200/JCO.18.02403.
23. Nowakowski GS, Chiappella A, Witzig TE, Spina M, Gascoyne RD, Zhang L et al. ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol*; 12(13):1553–63, 2016. doi: 10.2217/fon-2016-0130.
24. ZfKD. Anfrage zur altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (ICD-10 C83.3) 20.12.2021; 2021.
25. ZfKD. Datenbankabfragen, Inzidenz des NHL, Fallzahlen: Datenstand 21.12.2021. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) [aufgerufen am: 19.01.2022].
26. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik für Deutschland: Ausführliche 4-stellige Klassifikation. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html#sprg475708](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg475708) [aufgerufen am: 12.04.2022].
27. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczer B, Katalinic A et al. Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century. *Leuk Lymphoma*; 54(5):979–85, 2013. doi: 10.3109/10428194.2012.734616.
28. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F et al. Lymphoma classification--the gap between biology and clinical management is closing. *Blood*; 88(11):4085–9, 1996.
29. Roche. Excel zum epidemiologischen Modell; 2022.
30. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018: DataCite; 2021.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsfortschreibung: Datenbankabfrage: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres [Tabelle 12411-0006]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=2&step=1&titel=Statistik+%28Tabellen%29&levelid=1639563086125&levelid=1639562873973#abreadcrumb> [aufgerufen am: 12.04.2022].
32. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Datenbankabfrage: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) [Tabelle 12421-0002]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1639563550263#abreadcrumb> [aufgerufen am: 12.04.2022].

33. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma*:1–10, 2021. doi: 10.1080/10428194.2021.1975188.
34. 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*; 39(6):1103–12, 2015. doi: 10.1016/j.canep.2015.08.015.
35. Wästerlid T, Biccler JL, Brown PN, 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*; 29(8):1882–3, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy184.
36. Kantar Health. CancerMPact. URL: <https://www.kantarhealth.com/docs/datasheets/cancermpact-treatment-architecture.pdf?sfvrsn=6> [aufgerufen am: 15.12.2021].
37. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 [Stand 24. März 2021] [aufgerufen am: 15.10.2021].
38. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsfortschreibung: Datenbankabfrage: Durchschnittliche Bevölkerung [Tabelle 12411-0040]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure> [aufgerufen am: 15.12.2021].

### 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 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit 1L DLBCL	21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6	1
+ Rituximab		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-8: Tag 1	8	1
+ Cyclophosphamid		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6	1
+ Doxorubicin		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6	1
+ Prednison		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1, 2, 3, 4, 5	6	5
<p>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.</p> <p>Abkürzungen: 1L: Erstlinie; bzw.: beziehungsweise; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; ggf.: gegebenenfalls</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Pola+R-CHP wird für eine Dauer von insgesamt 6 Zyklen á 21 Tagen gegeben, gefolgt von 2 Zyklen á 21 Tagen in denen nur Rituximab gegeben wird.

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

Die Gabe von Rituximab erfolgt in den Zyklen 1 bis 8 jeweils am ersten Tag des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt 8 Gaben an insgesamt 8 Behandlungstagen resultieren.

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

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

Die Gabe von Prednison erfolgt in den Zyklen 1 bis 6 jeweils an Tag 1, Tag 2, Tag 3, Tag 4 und Tag 5 des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt 30 Gaben an insgesamt 30 Behandlungstagen resultieren.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit 1L DLBCL	21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6
+ Rituximab		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	8
+ Cyclophosphamid		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6
+ Doxorubicin		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1	6
+ Prednison		21-Tage-Zyklen Zyklen 1-6: Tag 1, 2, 3, 4, 5	30
<p><i>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.</i></p> <p>Abkürzungen: 1L: Erstlinie; bzw.: beziehungsweise; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Dosierung / Anwendung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	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 1L DLBCL	6	1,8 mg/kg KG	138,60 mg	1x 140 mg	6x 140 mg
+ Rituximab		8	375 mg/m <sup>2</sup> KOF	712,50 mg	1x 500 mg 3x 100 mg	8x 500 mg 24x 100 mg
+ Cyclophosphamid		6	750 mg/m <sup>2</sup> KOF	1425,00 mg	1x 1000 mg 1x 500 mg	6x 1000 mg 6x 500 mg
+ Doxorubicin		6	50 mg/m <sup>2</sup> KOF	95 mg	1x 100 mg	6x 100 mg
+ Prednison		30	100 mg/Tag (oral)	100 mg	2x 50 mg	60x 50 mg
Abkürzungen: 1L: Erstlinie; bzw.: beziehungsweise; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; ggf.: gegebenenfalls; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter						

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 m<sup>2</sup> (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 sechs Durchstechflaschen à 140 mg.

Rituximab wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche dosiert (375 mg/m<sup>2</sup>). 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 einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 24 Durchstechflaschen à 100 mg und acht Durchstechflaschen à 500 mg.

Cyclophosphamid wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche dosiert (750 mg/m<sup>2</sup>). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Cyclophosphamid eine Dosis von 1425,0 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind eine Durchstechflasche à 1000 mg Cyclophosphamid und eine Durchstechflasche à 500 mg Cyclophosphamid einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind sechs Durchstechflaschen à 1000 und sechs Durchstechflaschen à 500 mg.

Doxorubicin wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche dosiert (50 mg/m<sup>2</sup>). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Doxorubicin eine Dosis von 95,0 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist eine Durchstechflasche à 100 mg Doxorubicin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind sechs Durchstechflaschen à 100 mg.

Prednison wird mit 100 mg pro Tag an den Tagen 1, 2, 3, 4 und 5 je Behandlungszyklus dosiert. Für jede Behandlung sind zwei Tabletten à 50 mg Prednison einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind eine Packung à 500 mg und eine Packung à 2500 mg.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Polatuzumab Vedotin	<b>11.906,03 €</b> (POLIVY 140 mg, 1 Durchstechflasche)	<b>11.904,26 €</b>
+ Rituximab	<b>1.777,30 €</b> (TRUXIMA 500 mg, 1 Durchstechflasche) <b>717,18 €</b> (TRUXIMA 100 mg, 2 Durchstechflaschen)	<b>1.691,35 €</b>  <b>681,91 €</b>
+ Cyclophosphamid	<b>123,94 €</b> (ENDOXAN 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück) <b>82,22 €</b> (ENDOXAN 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück)	<b>115,93 €</b>  <b>73,24 €</b>
+ Doxorubicin	<b>210,63 €</b> (DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 100 mg, 1 Durchstechflasche)	<b>208,86 €</b>
+ Prednison	<b>68,02 €</b> (DECORTIN 50 mg Tabletten, 50 Stück) <b>23,16 €</b> (DECORTIN 50 mg Tabletten, 10 Stück)	<b>61,76 €</b>  <b>20,45 €</b>
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 01.05.2022 wider (5).

**Polatuzumab Vedotin (140 mg, 1 Durchstechflasche)**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 11.906,03 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

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

Daraus ergibt sich ein Betrag von 11.904,26 €.

**Rituximab (500 mg, 1 Durchstechflasche)**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 1.777,30 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 84,18 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 1a SGB V)

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

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.691,35 €.

**Rituximab (100 mg, 2 Durchstechflaschen)**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 717,18 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 33,50 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 1a SGB V)

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

Daraus ergibt sich ein Betrag von 681,91 €.

**ENDOXAN (1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück)**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 123,94 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 6,24 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 1a SGB V)

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

Daraus ergibt sich ein Betrag von 115,93 €.

**ENDOXAN (500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück)**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 82,22 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 8,98 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 1a SGB V)
- 1,77 € (Rabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 73,24 €.

**Doxorubicin (2 mg/ml 100 mg, Durchstechflasche)**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 210,63 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

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

Daraus ergibt sich ein Betrag von 208,86 €.

**DECORTIN (50 mg Tabletten, 50 Stück)**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 68,02 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 4,49 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V)
- 1,77 € (Rabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 61,76 €.

**DECORTIN (50 mg Tabletten, 10 Stück)**

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlichen Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 23,16 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 0,94 € (Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V)
- 1,77 € (Rabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 20,45 €.

### 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 3-13 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 1L DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK	1x pro Zyklus	6
+ Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK	1x pro Zyklus	8
+ Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1x pro Zyklus	6
+ Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1x pro Zyklus	6
+ Prednison		Keine		
Abkürzungen: 1L: Erstlinie; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; mAK: monoklonaler Antikörper				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 zytostatikahaltiger 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+R-CHP werden insgesamt 14 parenterale Infusionslösungen mit monoklonalen Antikörpern (6x Polatuzumab Vedotin, 8x Rituximab) und 12 zytostatikahaltige parenterale Infusionslösungen (6x Cyclophosphamid, 6x Doxorubicin) zubereitet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: 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 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mAK: monoklonaler Antikörper	

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

### **Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Lösungen und parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (mAK) gemäß Hilfstaxe**

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen 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 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit 1L DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK	426,00 €
+ Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK	568,00 €
+ Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	486,00 €
+ Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	486,00 €
+ Prednison		Keine	
Abkürzungen: 1L: Erstlinie; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mAK: monoklonaler Antikörper			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 1L DLBCL	71.425,56 €	-	426,00 €	71.851,56 €
+ Rituximab		21.713,72 €	-	568,00 €	22.281,72 €
+ Cyclophosphamid		189,17 €	-	486,00 €	675,17 €
+ Doxorubicin		1.253,16 €	-	486,00 €	1.739,16 €
+ Prednison		82,21 €	-	-	82,21 €
Abkürzungen: 1L: Erstlinie; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

### 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 zuvor unbehandeltem DLBCL, für welche Pola+R-CHP eingesetzt werden kann, beträgt geschätzt 5 514–6 127 (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+R-CHP 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 POLARIX nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

### **Aufteilung ambulant/stationär**

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Pola+R-CHP 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](http://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 m<sup>2</sup> 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: 01.05.2022) 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 01.05.2022 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 m<sup>2</sup> 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, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Kosten für Pola+R-CHP wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.6**

Zur Darstellung des Versorgungsanteils von Pola+R-CHP 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. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022; 2022.
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; 17:863–71, 1916.
4. Das fünfte Buch - Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477): SGB V; 2021.
5. Lauertaxe 01.05.2022. Arzneimittelpreise: Stand: 01.05.2022.
6. 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-SV. Anlage\_3\_zur\_Hilfstaxe: Stand 15.02.2022; 2022.

### 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***

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

#### *Bisher unbehandelte Patienten*

Die empfohlene Dosis von Polivy beträgt 1,8 mg/kg, angewendet als intravenöse Infusion alle 21 Tage, in Kombination mit R-CHP über 6 Zyklen. Polivy, Rituximab, Cyclophosphamid und Doxorubicin können in beliebiger Reihenfolge an Tag 1 nach der Gabe von Prednison angewendet werden. Prednison wird an den Tagen 1–5 eines jeden Zyklus gegeben. Die Zyklen 7 und 8 bestehen aus Rituximab als Monotherapie.

Die Fachinformationen der Chemotherapeutika, die in Kombination mit Polivy bei Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL angewendet werden, sind zu beachten.

#### *Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung*

Die empfohlene Dosis von Polivy beträgt 1,8 mg/kg, angewendet als intravenöse Infusion alle 21 Tage, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) über sechs Zyklen. Polivy, BR können in beliebiger Reihenfolge an Tag eins eines jeden Zyklus angewendet werden. Wird Bendamustin mit Polivy angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup>/Tag an Tag eins und Tag zwei eines jeden Zyklus und die empfohlene Dosis von Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag eins 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.

*Bisher unbehandelte Patienten und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung*

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 abbrechen, wenn bei einem Patienten eine lebensbedrohliche Reaktion auftritt.

Es gibt verschiedene mögliche Dosisanpassungen für Polivy bei Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL und bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung.

Für Dosisanpassungen bei peripherer Neuropathie (PN) (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) siehe Tabelle 3-17. Für Dosisanpassungen bei Myelosuppression (Abschnitt 4.4 der Fachinformation), siehe Tabelle 3-18. Für Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen (Abschnitt 4.4 der Fachinformation), siehe Tabelle 3-19.

Tabelle 3-17: Dosisanpassungen von Polivy bei peripherer Neuropathie (PN)

Anwendungsgebiet	Schweregrad der PN an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassungen
Bisher unbehandeltes DLBCL	Grad 2 <sup>a</sup>	<p><u>Sensorische Neuropathie:</u></p> <p>Polivy auf 1,4 mg/kg reduzieren.</p> <p>Wenn Grad 2 bestehen bleibt oder an Tag 1 eines zukünftigen Zyklus wieder auftritt, Behandlung mit Polivy auf 1,0 mg/kg reduzieren.</p> <p>Wenn Polivy bereits auf 1,0 mg/kg reduziert wurde und Grad 2 an Tag 1 eines zukünftigen Zyklus auftritt, Behandlung mit Polivy abbrechen.</p> <p><u>Motorische Neuropathie:</u></p> <p>Behandlung mit Polivy unterbrechen bis Verbesserung auf Grad <math>\leq 1</math>.</p> <p>Behandlung mit Polivy im nächsten Zyklus mit 1,4 mg/kg fortsetzen.</p> <p>Wenn bereits eine Dosisreduktion auf 1,4 mg/kg erfolgt ist und an Tag 1 eines zukünftigen Behandlungszyklus Grad 2 auftritt, Behandlung mit Polivy unterbrechen bis Verbesserung auf Grad <math>\leq 1</math>. Behandlung mit Polivy mit 1,0mg/kg fortsetzen.</p> <p>Wenn bereits eine Dosisreduktion auf 1,0 mg/kg erfolgt ist und an Tag 1 eines zukünftigen Behandlungszyklus</p>

		Grad 2 auftritt, Behandlung mit Polivy abbrechen. Bei gleichzeitiger sensorischer und motorischer Neuropathie ist die strengste oben genannte Dosisanpassung zu befolgen.
	Grad 3 <sup>a</sup>	<u>Sensorische Neuropathie:</u> Behandlung mit Polivy unterbrechen bis Verbesserung auf Grad $\leq 2$ . Polivy auf 1,4 mg/kg reduzieren. Wenn Polivy bereits auf 1,4 mg/kg reduziert wurde, Polivy auf 1,0 mg/kg reduzieren. Wenn Polivy bereits auf 1,0 mg/kg reduziert wurde, Behandlung mit Polivy abbrechen. <u>Motorische Neuropathie:</u> Behandlung mit Polivy unterbrechen bis Verbesserung auf Grad $\leq 1$ . Behandlung mit Polivy im nächsten Zyklus mit 1,4 mg/kg fortsetzen. Wenn bereits eine Dosisreduktion auf 1,4 mg/kg erfolgt ist und eine Grad 2–3 auftritt, Behandlung mit Polivy unterbrechen bis Verbesserung auf Grad $\leq 1$ . Behandlung mit Polivy mit 1,0 mg/kg fortsetzen. Wenn bereits eine Dosisreduktion auf 1,0 mg/kg erfolgt ist und eine Grad 2–3 auftritt, Behandlung mit Polivy abbrechen. Bei gleichzeitiger sensorischer und motorischer Neuropathie ist die strengste oben genannte Dosisanpassung zu befolgen.
	Grad 4	Behandlung mit Polivy abbrechen.
R/R DLBCL	Grad 2-3	Behandlung mit Polivy unterbrechen bis Verbesserung auf Grad $\leq 1$ . 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.
a: R-CHP kann weiterhin angewendet werden. Abkürzungen: DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; PN: periphere Neuropathie		

Tabelle 3-18: Dosisanpassungen von Polivy, Chemotherapie und Rituximab bei Myelosuppression

Anwendungsgebiet	Schweregrad der Myelosuppression an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassung
Bisher unbehandeltes DLBCL	Grad 3-4 Neutropenie	<p>Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der ANC auf &gt; 1.000/<math>\mu</math>l.</p> <p>Bei Wiederanstieg der ANC auf &gt; 1.000/<math>\mu</math>l an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der ANC auf &gt; 1.000/<math>\mu</math>l nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung; Dosisreduktion von Cyclophosphamid und/oder Doxorubicin um 25–50 % in Erwägung ziehen.</li> <li>• Wenn bereits eine Dosisreduktion von Cyclophosphamid und/oder Doxorubicin um 25 % erfolgt ist, Reduktion eines oder beider Chemotherapeutika um 50 % in Erwägung ziehen.</li> </ul>
	Grad 3–4 Thrombozytopenie	<p>Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Thrombozyten auf &gt; 75.000/<math>\mu</math>l.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf &gt; 75.000/<math>\mu</math>l an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf &gt; 75.000/<math>\mu</math>l nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung; Dosisreduktion von Cyclophosphamid und/oder Doxorubicin um 25–50 % in Erwägung ziehen.</li> <li>• Wenn bereits eine Dosisreduktion von Cyclophosphamid und/oder Doxorubicin um 25 % erfolgt ist, Reduktion eines oder beider Chemotherapeutika um 50 % in Erwägung ziehen.</li> </ul>
R/R DLBCL	Grad 3 - 4 Neutropenie <sup>1</sup>	<p>Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der ANC auf &gt; 1.000/<math>\mu</math>l.</p> <p>Bei Wiederanstieg der ANC auf &gt; 1.000/<math>\mu</math>l an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne zusätzliche Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der ANC auf &gt; 1.000/<math>\mu</math>l nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung mit Dosisreduktion von Bendamustin entweder von 90 mg/m<sup>2</sup> auf 70 mg/m<sup>2</sup> oder von 70 mg/m<sup>2</sup> auf 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Wenn bereits eine Dosisreduktion von Bendamustin auf 50 mg/m<sup>2</sup> erfolgt ist, Behandlung komplett abbrechen.</li> </ul>

	Grad 3 – 4 Thrombozytopenie <sup>1</sup>	<p>Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Thrombozyten auf &gt; 75.000/µl.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf &gt; 75.000/µl an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf &gt; 75.000/µl nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung mit Dosisreduktion von Bendamustin entweder von 90 mg/m<sup>2</sup> auf 70 mg/m<sup>2</sup> oder von 70 mg/m<sup>2</sup> auf 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Wenn bereits eine Dosisreduktion von Bendamustin auf 50 mg/m<sup>2</sup> erfolgt ist, Behandlung komplett abbrechen.</li> </ul>
<p>1: Wenn die Primärsache lymphombedingt ist, muss die Dosis von Bendamustin möglicherweise nicht reduziert werden. Abkürzungen: ANC: Absolute neutrophile count; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; µl: Mikroliter; kg: Kilogramm; PN: periphere Neuropathie; R/R: rezidivierend/ refraktär</p>		

Tabelle 3-19: Dosisanpassungen von Polivy bei infusionsbedingten Reaktionen (infusion-related reaction, IRR)

Anwendungsgebiet	Schweregrad der IRR an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassung
Bisher unbehandeltes und R/R DLBCL	Grad 1–3 IRR	<p>Unterbrechung der Infusion von Polivy und Einleitung einer unterstützenden Behandlung.</p> <p>Beim ersten Auftreten von Giemen, Bronchospasmus oder einer generalisierten Urtikaria von Grad 3, Behandlung mit Polivy dauerhaft abbrechen.</p> <p>Bei wiederkehrendem Giemen oder Urtikaria von Grad 2 oder dem wiederkehrenden Auftreten jeglicher Symptome von Grad 3, Behandlung mit Polivy dauerhaft abbrechen.</p> <p>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/Stunde alle 30 Minuten erhöht werden.</p> <p>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.</p>
	Grad 4 IRR	<p>Infusion von Polivy sofort abbrechen.</p> <p>Einleitung einer unterstützenden Behandlung.</p> <p>Behandlung mit Polivy dauerhaft abbrechen.</p>
<p>Abkürzungen: DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; IRR: Infusion related reaction; mg: Milligramm; R/R: Rezidivierend/ refraktär</p>		

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 30$  ml/min ist keine Dosisanpassung von Polivy erforderlich. Eine Dosisempfehlung für Patienten mit 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 [ULN, Upper limit of normal]) 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  $> 1,0$  bis  $2,5 \times$  ULN oder Gesamtbilirubin  $> 1,0$  bis  $1,5 \times$  ULN] gab es einen Anstieg der unkonjugierten MMAE-Exposition um weniger als 40 %, der nicht als klinisch 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 30-minütige 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/oder 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 435 bisher unbehandelten DLBCL-Patienten, die in der Studie GO39942 mit Polivy in Kombination mit R-CHP behandelt wurden, waren 227 (52,2 %)  $\geq$  65 Jahre. Patienten  $\geq$  65 Jahre hatten eine Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen von 39,2 % und Patienten  $<$  65 Jahre von 28,4 %. Eine vergleichbare Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen wurde bei älteren Patienten im R-CHOP-Behandlungsarm festgestellt.

Von den 151 vorbehandelten DLBCL-Patienten, die in der Studie GO29365 mit Polivy in Kombination mit BR behandelt wurden, waren 103 (68 %)  $\geq$  65 Jahre. Patienten  $\geq$  65 Jahre hatten eine vergleichbare Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen (55 %) zu Patienten  $<$  65 Jahre (56 %). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***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, Bendamustin, Cyclophosphamid und Doxorubicin in Kombination mit Polatuzumab Vedotin***

Die Pharmakokinetik (PK) von Rituximab, Bendamustin, Cyclophosphamid und Doxorubicin 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. Die Plasma-AUC von acMMAE und unkonjugierter MMAE für Polivy plus R-CHP entsprechen denen in anderen Studien mit Polivy. 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 und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis 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 abzubrechen 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***

30 Monate

### ***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 3-20 aufgeführten Zeitspannen nachgewiesen. Verdünnte Lösung ist zu verwerfen, wenn die Aufbewahrungszeit die in Tabelle 3-20 aufgeführten Zeitspannen überschritten hat.

Tabelle 3-20: Zeitspannen, für die eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung gezeigt wurde

Verdünnungsmittel zur Zubereitung der Infusionslösung	Aufbewahrungszeit der Infusionslösung <sup>1</sup>
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)	Bis zu 72 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. Abkürzungen: °C: Grad Celsius; mg: Milligramm; ml: Milliliter	

### 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- Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) oder 5-%-Glucoselösung enthält.

Die rekonstituierte Lösung sowie die Infusionslösung dürfen nicht eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt werden.

**Anweisungen zur Rekonstitution**

1. **Polivy 30 mg:** Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 1,8 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Polivy 30-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. **Polivy 140 mg:** 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.
3. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.
4. 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-%-Glucoselösung 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):

$$\text{Gesamtdosis von Polivy (ml), zur weiteren Verdünnung} = \frac{\text{Dosis Polivy (mg/kg) x Körpergewicht des Patienten (kg)}}{\text{Konzentration der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche (20 mg/ml)}}$$

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 verwerfen 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 3-20 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.*

#### **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang III**

- Risk-Management-Plan (RMP) (3)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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).

*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 3-21: Zusammenfassung des RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Kanzerogenität	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Vorgeschlagene Risiko-Kommunikation wird in der Fachinformation beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul> <b>Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen</b>	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b> keine  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Studie GO29365
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langzeitsicherheit	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Vorgeschlagene Risiko-Kommunikation wird in der Fachinformation beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>keine</li> </ul> <b>Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen</b>	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b> Beurteilung als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER Berichterstattung  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Studie GO39942
Verwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Vorgeschlagene Risiko-Kommunikation wird in der Fachinformation beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung: Besondere Patientengruppen</li> <li>Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften: Leberfunktionsstörung</li> </ul> <b>Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen</b>	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b> keine  <b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> keine
Verwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b> Vorgeschlagene Risiko-Kommunikation wird in der Fachinformation beschrieben:	<b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung: Besondere Patientengruppen</li> <li>• Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften: Nierenfunktionsstörung</li> </ul> <p><b>Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen</b></p>	<p><b>Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b> keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> keine</p>
Verwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Vorgeschlagene Risiko-Kommunikation wird in der Fachinformation und Gebrauchsinformation beschrieben:</p> <p><u>Fachinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul> <p><u>Gebrauchsinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von Polivy beachten?</li> </ul> <p><b>Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen</b></p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</b> keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> keine</p>
<p>Abkürzungen: PBRER, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report; PSUR, Periodic Safety Update Report Quelle: (3)</p>		

*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 (EURMP) (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. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022; 2022.
2. European Medicines Agency. EPAR 2022; 2022.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR POLIVY/POLATUZUMAB VEDOTIN: RMP Version number: 2.1; 2022.

### 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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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
3	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.	ja

		(Seite 2, 4.2, Art der Anwendung)	
4	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
5	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
Abkürzungen: G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor; IRR: Infusion related reaction			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom Mai 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2022/1.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. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022; 2022.
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2022; 2022.