

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: 18.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	15
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	34
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	65
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	66
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	67
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	67
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	68
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	16
Tabelle 3-2: Inzidenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016–2018, in Deutschland	17
Tabelle 3-3: Patienten mit DLBCL und systemischer Erstlinientherapie	20
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2023	21
Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation bis 2028	22
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Pola+R-CHP infrage kommen, Prognose für 2023	24
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	24
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	40
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	43
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	44
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	45
Tabelle 3-17: Dosisanpassungen von Polivy bei peripherer Neuropathie (PN)	51
Tabelle 3-18: Dosisanpassungen von Polivy, Chemotherapie und Rituximab bei Myelosuppression.....	53
Tabelle 3-19: Dosisanpassungen von Polivy bei infusionsbedingten Reaktionen (infusion-related reaction, IRR)	54
Tabelle 3-20: Zeitspannen, für die eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung gezeigt wurde.....	62
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten	66

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Historische (2010–2018) und prognostizierte (2019–2028) Entwicklung der Inzidenz (Fallzahlen) des DLBCL, nach Geschlecht; Quelle: ZfKD (Datenstand 21.12.2021) (22, 27, 30, 31).....	22

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinientherapie
°C	Grad Celsius
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute neutrophile count)
AUC	Area under the curve
BCL-2/-6	B-cell lymphoma-2/-6
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BR	Bendamustin und Rituximab
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatine clearance)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäischen Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
ICD	International statistical classification of diseases and related health problems

IPI	Internationaler Prognostischer Index (International prognostic index)
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion related reaction)
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
mAK	monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MYC	MYC ist ein Gen, das für ein Protein (MYC) codiert, welches die Expression anderer Gene verstärkt
µl	Mikroliter
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report
PBPK	Physiologiebasiert pharmakokinetisch
PE	Polyethylen
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PN	Periphere Neuropathie
PVC	Polyvinylchlorid
PSUR	Periodic safety update report
R	Rituximab
R/R	Rezidiert/refraktär
RMP	Risk-Management-Plan
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
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).

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 war bis zur Markteinführung von Pola+R-CHP die Standardtherapie für Patienten mit 1L DLBCL (2). Die Dosierung von R-CHOP im Rahmen von POLARIX mit sechs Zyklen CHOP in Kombination mit Rituximab plus zwei zusätzlichen Gaben Rituximab orientiert sich am anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und ist so auch in Leitlinien empfohlen (2).

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 (3). 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 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 Registration GmbH. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022602/Polivy%C2%AE> [aufgerufen am: 23.11.2023].
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Juli 2022; 2022.
3. 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. Das DLBCL betrifft mit einem medianen Alter von 70 Jahren bei Diagnosestellung meist ältere Personen. Die Erkrankung tritt bei Männern geringfügig häufiger auf als bei Frauen (1) (siehe Kapitel 3.2.3).

Klassifikation/Subtypen des DLBCL

Das DLBCL gehört zu den reifen B-Zell-Neoplasien. Das therapeutisch relevante Charakteristikum ist die Expression des Oberflächenantigens CD20. Reife großzellige B-Zell-Lymphome setzen sich nach WHO-Klassifikation aus einer heterogenen Gruppe zusammen, die u. a. anhand der Lokalisation, genetischer Aberrationen, der Morphologie sowie dem Immunstatus weiter unterteilt wird (2). Die Subtypen des DLBCL weisen im fortgeschrittenen Stadium vergleichbare klinische Verläufe auf, die geprägt sind von einem raschen Fortschreiten der Erkrankung. Die Klassifikation hat keine relevante Auswirkung für die klinische Versorgungsrealität und die Therapieempfehlungen in Leitlinien (3). Auch die WHO sieht momentan noch keine ausreichende Evidenz für zielgerichtete Therapien bzw. Therapieregimen gegen spezifische genetische Variationen.

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 (4, 5). Im deutschen Versorgungskontext ergeben sich aus der Unterteilung nach Stadien keine Konsequenzen für die Therapie des DLBCL (3).

Ursache

Eine spezifische Ursache lässt sich beim DLBCL meist nicht identifizieren. Assoziationen mit hereditären Immundefizienz-Syndromen, Infektionen (Eppstein-Barr-Virus [EBV], Hepatitis-C-Virus [HCV], Humanes Immundefizienz-Virus [HIV]), Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus Erythematodes), Immunsuppressiva, Zytostatika, Herbiziden und organischen Lösungsmitteln sind beschrieben (6).

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. 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 (7, 8). 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 (8). Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Aus der medizinischen Literatur sind nur Einzelfälle von spontanen Remissionen beschrieben (9).

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 (ECOG-PS [Eastern Cooperative Oncology Group 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 (10). Anhand des IPI werden nicht vorbehandelte Patienten in vier Risikokategorien (\leq 1=niedriges Risiko, 2=niedrig-intermediäres, 3=hoch-intermediäres Risiko, 4–5=hohes Risiko) eingeteilt, die sich hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens deutlich unterscheiden. Eine Weiterentwicklung stellt die altersadjustierte Version dar (age-adjusted IPI) (10–12), die auf die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert reduziert ist. Daraus identifizieren sich drei Risikogruppen (\leq 1=niedrig-intermediäres Risiko, 2=hoch-intermediäres Risiko, 3=hohes Risiko), 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 (5, 13).

Charakterisierung der Zielpopulation

Polatumab Vedotin wird angewendet in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) für die Behandlung von Patienten mit 1L DLBCL (14).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einer kurativen Intention. Als Standard gilt eine systemische Kombinationstherapie. Empfohlen wird entweder die reine Chemoimmuntherapie mit dem gegen CD20 gerichteten Antikörper Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP), sowie R-CHOP ähnliche Protokolle, oder eine Kombinationstherapie mit dem Antikörperwirkstoffkonjugat Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) (5). Die Kombinationstherapie Pola+R-CHP ist hinsichtlich der Wirksamkeit dem langjährigen Standard R-CHOP überlegen (15). Die systemische Primärtherapie kann durch eine gezielte Bestrahlung (residueller) Lymphom-Manifestationen ergänzt werden. Patienten, welche nicht erfolgreich auf die Primärtherapie ansprechen und rezidivieren, haben eine deutlich schlechtere Prognose (16, 17). Das Verhindern eines Rezidivs durch eine möglichst gute und lange wirksame Erstlinientherapie (mit hoher Ansprechrates und langer progressionsfreier Überlebenszeit) ist oberstes Therapieziel.

Das Scheitern der kurativen Primärtherapie stellt für Patienten in mehrfacher Hinsicht einen schweren Rückschlag dar. Es handelt sich um ein psychisch außerordentlich einschneidendes Erlebnis und eine Folgetherapie muss unverzüglich eingeleitet werden. Die Erstlinienbehandlung zu verbessern, ist die beste Chance für Patienten langfristig ohne weitere therapeutische Belastungen krankheitsfrei zu leben. Dieser Versuch ist seit der Markteinführung von R-CHOP mehrfach gescheitert.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Bis zur Zulassung von Pola+R-CHP 2022 galt R-CHOP als Standardtherapie für alle Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL. Seit der Zulassung von R-CHOP im Jahre 2002 gab es mehrere Versuche, diese Therapie zu optimieren oder zu ersetzen. In den dazwischenliegenden zwei Jahrzehnten konnte kein neu getestetes Therapiekonzept den Standard R-CHOP verbessern (7, 18–21). Das oberste Therapieziel, Rezidive sowie ein Scheitern der kurativen Primärtherapie zu verhindern, konnte unter R-CHOP auch in der POLARIX-Studie für 24,7 % bzw 33,4 % der Patienten nicht erreicht werden (15). Erst durch den Einsatz von Pola+R-CHP konnten diese Ergebnisse verbessert werden. Pola+R-CHP konnte im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes um 22 %, sowie das Risiko für das Auftreten von Rezidiven um 27 % statistisch signifikant reduzieren. Damit konnte durch die POLARIX-Studie gezeigt werden, dass durch Pola+R-CHP die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung der Patienten bedeutsam erhöht wird.

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. Seit der Markteinführung hat sich Pola+R-CHP auch als Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung etabliert und wird in Leitlinien empfohlen (5).

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 Polatuzumab 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)“ (14).

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 (5). 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) (22). 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

Abkürzungen: m: Männlich; w: Weiblich; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quelle: ZfKD (22) (Datenstand 21.12.2021)

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) (22). 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 33,8 % (6 307/18 652) aller Neuerkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), wie von der Datenbank des ZfKD ausgewiesen, aus (Datenstand 13.09.2022) (22, 23).

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

Abkürzungen: m: Männlich; w: Weiblich; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quelle: ZfKD (22) (Datenstand 21.12.2021)

Männer erkrankten im betrachteten Zeitraum im Mittel rund 20 % häufiger an einem DLBCL als Frauen. Nach 2016 ging die Zahl der Neuerkrankungen bei den Frauen zurück. Bei den Männern stieg sie eher an. Insgesamt sind die Unterschiede gering.

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 (24).

Pulte et al. publizierten Daten zum relativen Überleben mit DLBCL aus elf Landeskrebsregistern in Deutschland (25). Das relative Überleben berücksichtigt im Gegensatz zum absoluten bzw. beobachteten Überleben nur die krankheitsbedingte Mortalität. Fünf Jahre nach Erstdiagnose lebten zwischen 2002 und 2006 noch 57,3 % von n=9 015 Patienten (25).

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 (5, 26).

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Die Berechnung der Zielpopulation orientiert sich an der Therapiestruktur der DGHO-Leitlinie zum DLBCL (5). 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 (27).

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahme

- Der DGHO-Leitlinie zufolge handelt es sich beim DLBCL um eine prinzipiell heilbare, jedoch im unbehandeltem Zustand rasch tödlich verlaufende Erkrankung (5). 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.
- Patienten unter 18 Jahren sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht enthalten. Diese konnten jedoch bei der Berechnung der Zielpopulation nicht ausgeschlossen werden, da die vom ZfKD gelieferten epidemiologischen Kennzahlen Kinder und Jugendliche in die Altersgruppe der 0–44-Jährigen miteinschließt. Dies könnte eine leichte Überschätzung der Zielpopulation zur Folge haben.

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

Die Prognose der Inzidenz des DLBCL erfolgte regressionsanalytisch. Mithilfe einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von loglinearen Modellen die aktuellen Trends im Verlauf der Inzidenz (je 100 000 Einwohner) der Jahre 1999 bis 2018, seit der letzten Trendänderung, ermittelt. Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Glättungsparameter bzw. mittleren jährlichen prozentualen Änderungen wurden mit den aktuellen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) von 2018 multipliziert und zu diesen hinzuaddiert, um die Werte des darauffolgenden Jahres 2019 zu bestimmen. Analog wurde mit den nachfolgenden Jahren verfahren. Die Schätzung der Parameter erfolgte anhand der Joinpoint Trend Analysis Software, die vom US-amerikanischen National Cancer Institut (NCI) auf dessen Webseite zur Verfügung gestellt und vom Robert Koch-Institut (RKI) sowie vom US-amerikanischen

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) zur Vorhersage epidemiologischer Kennzahlen verwendet wird (28, 29).

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

Die Multiplikation der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) aus Berechnungsschritt 1 mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts, geteilt durch 100 000, ergaben die inzidenten Fallzahlen des DLBCL. Für die Bevölkerungszahlen bis 2021 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand (zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres) des Statistischen Bundesamts herangezogen (30). Für die Bevölkerungszahlen ab 2022 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet, die von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung ausgeht (31). Diese Vorgehensweise folgt dem RKI, wie in seinem aktuellen Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ beschrieben (28).

Für das Kalenderjahr 2023 ergaben sich somit 7 134 neuerkrankte Patienten (3 174 Frauen und 3 960 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 (5). 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 populationsbezogene Studien mit Patienten aus Westeuropa. Die Suchstrategie ist als Quelle hinterlegt (27). Die Ergebnisse der Literatursuche sind in Tabelle 3-3 gezeigt.

Tabelle 3-3: Patienten mit DLBCL und systemischer Erstlinientherapie

Autor Jahr Land	Studien und Studienteilnehmer	Anteil Patienten mit DLBCL und systemischer Erstlinientherapie
Daneels et al. 2022 (32) Belgien	Populationsbezogene Studie mit n=1 139 Patienten aus dem belgischen Krebsregister mit Diagnose DLBCL in 2013–2015 zur Bestimmung der Therapieregime in der Erst- und Zweitlinienbehandlung	85 % (alle Altersgruppen, n=1 888) 95 % (< 60 Jahre, n=1 649) 46 % (≥ 85 Jahre, n=239)
Kanas et al. 2021 (33) Westeuropa	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)
Smith et al. 2015 (34) UK	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)
Wästerlid et al. 2018 (35) Schweden	Populationsbezogene retrospektive Kohortenstudie ^c 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: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HMRN: Haematological Malignancy Research Network;		

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 handelte es sich um jährliche Umfragen bei Ärzten, die von Kantar Health (CancerMPact® Treatment Architecture) durchgeführt wurden (36). Demzufolge begannen 90 % aller 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 2023 mindestens 6 420 Patienten mit 1L DLBCL (2 857 Frauen und 3 564 Männer), höchstens jedoch 7 134 (3 174 Frauen und 3 960 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 2023 (83 651 000) in inzidente Fallzahlen umgerechnet (7 134). Danach wurde eine Spanne von Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten (können) abgeschätzt. Mindestens 90 % (6 420), höchstens jedoch 100 % (7 134) können mit Pola+R-CHP in 2023 behandelt werden. Die Zielpopulation für Pola+R-CHP umfasst somit 6 420 bis 7 134 Patienten in 2023 (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet im Jahr 2023

	Populationen in Deutschland in 2023	Frauen	Männer	Gesamt
Ad 1	Bevölkerung in Deutschland (in tausend) ^a	42 329	41 322	83 651
Ad 1	Neuerkrankte Patienten mit DLBCL (Fallzahlen) ^b	3 174	3 960	7 134
Ad 2	Mindestens 90 % ^c erhalten eine systemische Erstlinientherapie	2 857	3 564	6 420
Ad 2	Höchstens 100 % ^d erhalten eine systemische Erstlinientherapie	3 174	3 960	7 134
Zielpopulation		2 857–3 174	3 564–3 960	6 420–7 134
14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (31)				
b: eigene Prognose von Raten und Umrechnung in Fallzahlen, Quellen: ZfKD (22), Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (31)				
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: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom				

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 2028

In ihrem aktuellen Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ prognostizieren RKI und GEKID nur die Entwicklung der sehr heterogenen Gruppe der NHL insgesamt (7). Daher wurde eine eigene Prognose der Inzidenz des DLBCL bis zum Kalenderjahr 2028 erstellt (Abbildung 3-1). Hierbei wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt, wie in den Berechnungsschritten 1 und 2 beschrieben. Die Fortsetzung der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Trends unter Konstanthaltung des bei Kanas et al. publizierten Anteils an Patienten mit DLBCL, die eine Erstlinientherapie erhalten, sowie die Berücksichtigung des demografischen Wandels, ergab die geschätzte Entwicklung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet (Tabelle 3-5).

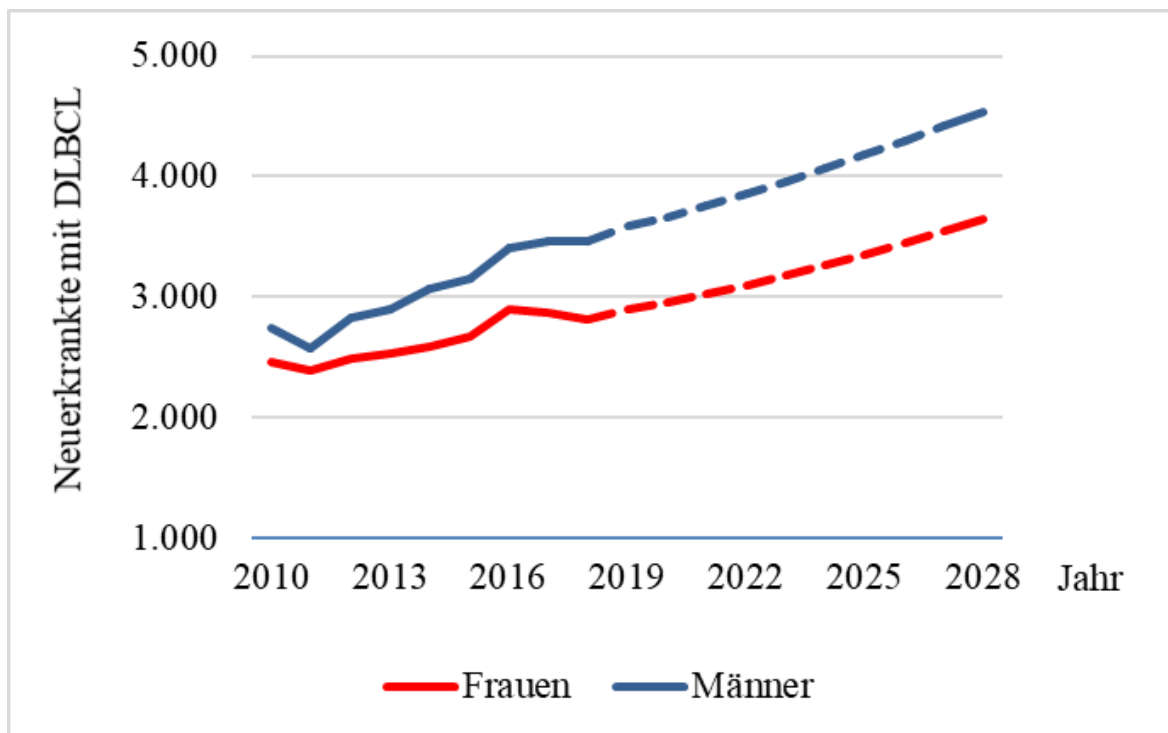


Abbildung 3-1: Historische (2010–2018) und prognostizierte (2019–2028) Entwicklung der Inzidenz (Fallzahlen) des DLBCL, nach Geschlecht; Quelle: ZfKD (Datenstand 21.12.2021) (22, 27, 30, 31).

Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation bis 2028

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Untergrenze	6 420	6 601	6 787	6 977	7 172	7 368
Obergrenze	7 134	7 334	7 541	7 752	7 969	8 186
Quelle: Eigene Berechnung (27)						

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).

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)
Pola+R-CHP	6 420–7 134	5 641–6 268
* auf Grundlage eines GKV-Anteils von 87,9 % (27, 37, 38)		
Abkürzungen: CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Pola: Polatuzumab Vedotin; R: Rituximab		

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 2022 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2022 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,9 % (73 629 888 / 83 797 985), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2022 angenommen wird (37, 38).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2023 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 2023 für die Behandlung mit Pola+R-CHP infrage kommen, beträgt somit 5 641 bis 6 268 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 2023

Populationen in Deutschland in 2023		Anzahl
A	Bevölkerung (in tausend) ^a	83 651
B	Neuerkrankte Patienten mit DLBCL ^b	7 134
C	Mindestens 90 % ^c von B), höchstens jedoch 100 % ^d von B) kommen für eine Behandlung mit Polatuzumab in Frage	6 420 ^e –7 134 ^d
D	87,9 % ^e von C) sind Patienten in der GKV	5 641 ^{c,e} –6 268 ^{d,e}

14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (31)
b: eigene Prognose von Raten und Umrechnung in Fallzahlen; Quellen: ZfKD (22), Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (31)
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
e: eigene Berechnung, Quellen: BMG (37), Statistisches Bundesamt (Bevölkerungsfortschreibung, durchschnittliche Bevölkerung) (38)
Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;

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	5 641–6 268

Abkürzungen: 1L: Erstlinientherapie; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; Pola: Polatuzumab Vedotin; R: Rituximab

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 5 641–6 268 GK-versicherte Patienten in Deutschland für 2023 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Pola+R-CHP infrage kämen (27).

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

Die Daten zur Inzidenz und Prävalenz des DLBCL lieferte das ZfKD auf Anfrage hin (22). Daten zur Mortalität des DLBCL lieferte das Statistische Bundesamt (24).

Daten zur Inzidenz des NHL lieferte die Datenbank des ZfKD (23).

Alle weiteren Literaturangaben wurden anhand einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE sowie mithilfe einer Handsuche (Schneeballsystem) gewonnen (27).

Die Prognose der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, erfolgte unter Verwendung der Joinpoint Trend Analysis Software, die durch das US-amerikanische NCI bereitgestellt wird (29).

Für die Umrechnung von Fallzahlen in Raten (je 100 000 Einwohner) und umgekehrt wurde der Bevölkerungsstand (zum 31.12. eines jeweiligen Jahres) bis 2021 und ab 2022 die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet (30, 31).

Die Berechnung des GKV-Anteils erfolgte auf Basis des aktuellen Jahresdurchschnitts der GK-Versicherten von 2022, durch das BMG bereitgestellt, sowie dem durchschnittlichen Bevölkerungsstand Deutschlands im selben Jahr (37, 38).

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. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*; 112(9):1575–84, 2015. doi: 10.1038/bjc.2015.94.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1720–48, 2022. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022.
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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Juli 2022; 2022.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Roche Registration GmbH. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022602/Polivy%C2%AE> [aufgerufen am: 23.11.2023].
15. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
16. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*; 51(1):51–7, 2016. doi: 10.1038/bmt.2015.213.
17. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*; 52(2):216–21, 2017. doi: 10.1038/bmt.2016.213.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. ZfKD. Anfrage zur altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (ICD-10 C83.3). URL: <http://dx.doi.org/10.25646/9525>.

23. ZfKD. Datenbankabfragen, Inzidenz des NHL, Fallzahlen: Datenstand 13.09.2021.
URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 30.01.2023].
24. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik für Deutschland: Ausführliche 4-stellige Klassifikation. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg475708 [aufgerufen am: 12.04.2022].
25. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A et al. Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century. *Leuk Lymphoma*; 54(5):979–85, 2013. doi: 10.3109/10428194.2012.734616.
26. 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.
27. Roche. Excel zum epidemiologischen Modell 1L DLBCL; 2023.
28. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018: DataCite; 2021.
29. Joinpoint Trend Analysis Software: Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute: SEER. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
30. 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#abreadcru mb> [aufgerufen am: 30.01.2023].
31. 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&byypass=true&levelindex=1&levelid=1639563550263#abreadcru mb> [aufgerufen am: 12.04.2022].
32. Daneels W, Roskamp M, Macq G, Saadoon EI, Geyndt A de, Offner F et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol*; 12:824704, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.824704.
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, Bicler 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.cernerenviza.com/> [aufgerufen am: 10.05.2023].
 37. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022 [Stand 31. März 2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf [aufgerufen am: 14.09.2023].
 38. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung in 2022: Datenbankabfrage [Tabelle 12411-0040]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure> [aufgerufen am: 14.09.2023].

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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pola+R-CHP				
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 1–5	30	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
R-CHOP				
Rituximab	Patienten mit 1L DLBCL	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
Vincristin		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1	6	1
Prednison		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1–5	30	5
Abkürzungen: 1L: Erstlinientherapie; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; Pola: Polatuzumab Vedotin; R: Rituximab				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

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

Pola+R-CHP wird für eine Dauer von insgesamt 6 Zyklen à 21 Tagen gegeben, gefolgt von 2 Zyklen á 21 Tagen in denen nur Rituximab gegeben wird. Die Gabe von Polatuzumab Vedotin, Cyclophosphamid und Doxorubicin erfolgt in den Zyklen 1 bis 6 jeweils am ersten Tag des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt je Wirkstoff 6 Gaben an 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 8 Behandlungstagen resultieren. Die Gabe von Prednison erfolgt in den Zyklen 1 bis 6 an den Tagen 1–5 des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt 30 Gaben an 30 Behandlungstagen resultieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von R-CHOP basieren auf der Fachinformation von Rituximab und auf dem Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie – Das Blaue Buch (2).

R-CHOP wird für eine Dauer von insgesamt 6 Zyklen à 21 Tagen gegeben, gefolgt von 2 Zyklen á 21 Tagen in denen nur Rituximab gegeben wird. 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 8 Behandlungstagen resultieren. Die Gabe von Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin erfolgt in den Zyklen 1 bis 6 jeweils am ersten Tag des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt je Wirkstoff 6 Gaben an 6 Behandlungstagen resultieren. Die Gabe von Prednison erfolgt in den Zyklen 1 bis 6 an den Tagen 1–5 des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt 30 Gaben an 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pola+R-CHP			
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit 1L DLBCL	21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1	6
Rituximab		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–8: 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 1–5	30
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
R-CHOP			
Rituximab	Patienten mit 1L DLBCL	21-Tage-Zyklen Zyklen 1–8: Tag 1	8
Cyclophosphamid		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1	6
Doxorubicin		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1	6
Vincristin		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1	6
Prednison		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1–5	30
Abkürzungen: 1L: Erstlinientherapie; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; Pola: Polatuzumab Vedotin; R: Rituximab			

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. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pola+R-CHP				
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit 1L DLBCL	6	139,9 mg	839,2 mg
Rituximab		8	717 mg	5.736 mg
Cyclophosphamid		6	1.434 mg	8.604 mg
Doxorubicin		6	95,6 mg	573,6 mg
Prednison		30	100 mg	3.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
R-CHOP				
Rituximab	Patienten mit 1L DLBCL	8	717 mg	5.736 mg
Cyclophosphamid		6	1.434 mg	8.604 mg
Doxorubicin		6	95,6 mg	573,6 mg
Vincristin		6	2,0 mg	12,0 mg
Prednison		30	100 mg	3.000 mg
Abkürzungen: 1L: Erstlinientherapie; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; mg: Milligramm; Pola: Polatuzumab Vedotin; R: Rituximab				

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).

Im Folgenden wurden bei Dosierungen, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) berechnet werden, die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde

gelegt (Unisex-Standardpatient: durchschnittliche Körpergröße: 172,5 cm, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg) (3). Daraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,912 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) (4).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin (1).

Polatuzumab Vedotin wird in Abhängigkeit vom KG dosiert (1,8 mg/kg). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Polatuzumab Vedotin eine Dosis von 139,9 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 140 mg Polatuzumab Vedotin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 6 Durchstechflaschen à 140 mg.

Rituximab wird in Abhängigkeit von der KOF dosiert (375 mg/m²). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Rituximab eine Dosis von 717 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher 3 Durchstechflaschen à 100 mg und eine Durchstechflasche à 500 mg Rituximab einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 24 Durchstechflaschen à 100 mg und 8 Durchstechflaschen à 500 mg.

Cyclophosphamid wird in Abhängigkeit von der KOF (750 mg/m²) dosiert. Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Cyclophosphamid eine Dosis von 1.434 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 1.000 mg und eine Durchstechflasche à 500 mg Cyclophosphamid einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 6 Durchstechflaschen à 1.000 mg und 6 Durchstechflaschen à 500 mg.

Doxorubicin wird in Abhängigkeit von der KOF (50 mg/m²) dosiert. Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Doxorubicin eine Dosis von 95,6 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 100 mg Doxorubicin einzusetzen. Als Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ergeben sich somit 6 Durchstechflaschen à 100 mg.

Prednison (p.o.) wird in einer einheitlichen Dosierung von 100 mg pro Tag verabreicht. Hieraus ergibt sich für Prednison ein Verbrauch von 2 Tabletten à 50 mg für jeden Behandlungstag. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 60 Tabletten à 50 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von R-CHOP basieren auf der Fachinformation von Rituximab und auf dem Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie – Das Blaue Buch (2, 5).

Rituximab wird in Abhängigkeit von der KOF dosiert (375 mg/m²). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Rituximab eine Dosis von 717 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher 3 Durchstechflaschen à 100 mg und eine Durchstechflasche à 500 mg Rituximab einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 24 Durchstechflaschen à 100 mg und 8 Durchstechflaschen à 500 mg.

Cyclophosphamid wird in Abhängigkeit von der KOF (750 mg/m^2) dosiert. Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Cyclophosphamid eine Dosis von 1.434 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 1.000 mg und eine Durchstechflasche à 500 mg Cyclophosphamid einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 6 Durchstechflaschen à 1.000 mg und 6 Durchstechflaschen à 500 mg.

Doxorubicin wird in Abhängigkeit von der KOF (50 mg/m^2) dosiert. Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Doxorubicin eine Dosis von 95,6 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 100 mg Doxorubicin einzusetzen. Als Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ergeben sich somit 6 Durchstechflaschen à 100 mg.

Vincristin wird in Abhängigkeit von der KOF ($1,4 \text{ mg/m}^2$) dosiert, die maximale Dosis pro Zyklus ist jedoch auf 2 mg begrenzt. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 2 mg Vincristin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 6 Durchstechflaschen à 2 mg.

Prednison (p.o.) wird in einer einheitlichen Dosierung von 100 mg pro Tag verabreicht. Hieraus ergibt sich für Prednison ein Verbrauch von 2 Tabletten à 50 mg für jeden Behandlungstag. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 60 Tabletten à 50 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pola+R-CHP		
Polatuzumab Vedotin	10.680,39 € (POLIVY 140 mg, 1 Durchstechflasche)	10.245,06 € (2,00 € ¹⁾ ; 433,33 € ²⁾)
Rituximab	748,12 € (RIXATHON 100 mg, 2 Durchstechflaschen) 3.639,53 € (RIXATHON 500 mg, 2 Durchstechflaschen)	676,19 € (2,00 € ¹⁾ ; 69,93 € ²⁾) 3.286,85 € (2,00 € ¹⁾ ; 350,68 € ²⁾)
Cyclophosphamid	84,44 € (ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück) 127,45 € (ENDOXAN 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück)	73,19 € (2,00 € ¹⁾ ; 9,25 € ²⁾) 114,43 € (2,00 € ¹⁾ ; 11,02 € ²⁾)
Doxorubicin	210,67 € (DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 100 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	283,79 € (2,00 € ¹⁾ ; n.a. ²⁾)
Prednison	20,28 € (PREDNISON acis 50 mg Tabletten, 10 Stück) 54,41 € (PREDNISON acis 50 mg Tabletten, 50 Stück)	21,19 € (2,00 € ¹⁾ ; n.a. ²⁾) 66,06 € (2,00 € ¹⁾ ; n.a. ²⁾)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
R-CHOP		
Rituximab	748,12 € (RIXATHON 100 mg, 2 Durchstechflaschen) 3.639,53 € (RIXATHON 500 mg, 2 Durchstechflaschen)	676,19 € (2,00 € ¹⁾ ; 69,93 € ²⁾) 3.286,85 € (2,00 € ¹⁾ ; 350,68 € ²⁾)
Cyclophosphamid	84,44 € (ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück) 127,45 € (ENDOXAN 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück)	73,19 € (2,00 € ¹⁾ ; 9,25 € ²⁾) 114,43 € (2,00 € ¹⁾ ; 11,02 € ²⁾)
Doxorubicin	210,67 € (DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 100 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	283,79 € (2,00 € ¹⁾ ; n.a. ²⁾)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vincristin	37,66 € (CELLCRISTIN 2 mg Injektionslösung, 1 Durchstechflasche)	34,41 € (2,00 € ¹⁾ ; 1,25 € ²⁾)
Prednison	20,28 € (PREDNISON acis 50 mg Tabletten, 10 Stück) 54,41 € (PREDNISON acis 50 mg Tabletten, 50 Stück)	21,19 € (2,00 € ¹⁾ ; n.a. ²⁾) 66,06 € (2,00 € ¹⁾ ; n.a. ²⁾)
¹⁾ Rabatt nach §130 SGB V ²⁾ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V Abkürzungen: CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n.a.: nicht anwendbar; Pola: Polatuzumab Vedotin; R: Rituximab		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der effektiven Kosten für die GKV wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130 SGB V (Abs.1) und §130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2023 2,00 € (§130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf 12 % des Herstellerabgabepreises (§130a SGB V Abs.1 und 1a). Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (6) und der Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (7) nicht berücksichtigt.

Die Kosten für das Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Packungseinheit einschließlich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte kann Tabelle 3-12 entnommen werden.

Alle angegebenen Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wider.

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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pola+R-CHP				
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit 1L DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	6
Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	8
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	1	6

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
		monoklonalen Antikörpern		
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6
Prednison		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
R-CHOP				
Rituximab	Patienten mit 1L DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	8
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6
Vincristin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	6
Prednison		-	-	-
Abkürzungen: 1L: Erstlinientherapie; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; Pola: Polatuzumab Vedotin; R: Rituximab				

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.

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 Loncastuximab tesirin vom 02.11.2023) (8).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“

Nach der Hilfstaxe fallen folglich Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen bzw. parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an.

Bei der Behandlung mit Pola+R-CHP werden insgesamt 14 parenterale Infusionslösungen mit monoklonalen Antikörpern (6x Polatumumab Vedotin, 8x Rituximab) und 12 zytostatikahaltige parenterale Infusionslösungen (6x Cyclophosphamid, 6x Doxorubicin) zubereitet.

Bei der Behandlung mit R-CHOP werden für Rituximab 8 parenterale Infusionslösungen mit monoklonalen Antikörpern und 18 zytostatikahaltige parenterale Infusionslösungen (6x Cyclophosphamid, 6x Doxorubicin, 6x Vincristin) 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 monoklonalen Antikörpern ^a	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
^a Arbeitspreise gemäß Schiedsspruch vom 14. Oktober 2022 ^b gemäß Hilfstaxe für Apotheken GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

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

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-14 wurden die Hilfstaxe für Apotheken (9, 10) sowie die Lauer-Taxe herangezogen.

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 zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pola+R-CHP			
Polatumumab Vedotin	Patienten mit 1L DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	600,00 €
Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	800,00 €
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
Prednison		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
R-CHOP			
Rituximab	Patienten mit 1L DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	800,00 €
Cyclophosphamid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
Vincristin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
Prednison		-	-
Abkürzungen: 1L: Erstlinientherapie; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; Pola: Polatumumab Vedotin; R: Rituximab			

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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pola+R-CHP					
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit 1L DLBCL	61.470,36 €	-	600,00 €	62.070,36 €
Rituximab		21.261,68 €	-	800,00 €	22.061,68 €
Cyclophosphamid		187,62 €	-	600,00 €	787,62 €
Doxorubicin		1.702,74 €	-	600,00 €	2.302,74 €
Prednison		87,25 €	-	-	87,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
R-CHOP					
Rituximab	Patienten mit 1L DLBCL	21.261,68 €	-	800,00 €	22.061,68 €
Cyclophosphamid		187,62 €	-	600,00 €	787,62 €
Doxorubicin		1.702,74 €	-	600,00 €	2.302,74 €
Vincristin		206,46 €	-	600,00 €	806,46 €
Prednison		87,25 €	-	-	87,25 €
Abkürzungen: 1L: Erstlinientherapie; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; Pola: Polatuzumab Vedotin; R: Rituximab					

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, wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 5 641–6 268 Patienten geschätzt.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation 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 Pola+R-CHP zumindest zeitweise erhalten haben.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in der Studie GO39942 (POLARIX) nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Aufteilung ambulant/stationär

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zum Behandlungsmodus der Therapieregime wurden entweder den jeweiligen Fachinformationen oder Nachschlagewerken für die Herstellung in der Apothekenpraxis bzw. ärztlichen Versorgung entnommen.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zur Dosierung und zum Jahresdurchschnittsverbrauch basieren entweder auf den jeweiligen Fachinformationen oder auf Nachschlagewerken für die Herstellung in der Apothekenpraxis bzw. ärztlichen Versorgung.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden einem Unisex-Standardpatient die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 172,5 cm, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg) (3). Daraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,912 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) (4).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2023) berechnet. 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 (11). Der gesetzliche Abschlag des Herstellers

wurde der Lauer-Taxe mit Stand 15.10.2023 entnommen, für den Rabatt durch Apotheken wurde der für das Jahr 2023 gültige Rabatt von 2,00 € berücksichtigt.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Die Ermittlung der anfallenden Zuschläge für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen, parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (mAK) und sonstiger parenteraler Lösungen erfolgte gemäß Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) (9, 10).

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.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Darstellung des Versorgungsanteils von Pola+R-CHP wurden Angaben aus Fachinformationen herangezogen.

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 Registration GmbH. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022602/Polivy%C2%AE> [aufgerufen am: 23.11.2023].
2. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J, Hrsg. Das Blaue Buch: Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie [Kapitel 7 - Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)]. 7. Auflage; ISBN: 978-3-662-60379-6. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020.
3. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen: Erstergebnisse. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html>.
4. 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.
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation MabThera® i.v.: Stand: August 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002730> [aufgerufen am: 19.10.2023].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0; 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2, in Kraft getreten am 22. Juli 2023; 2023.
8. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien); 2023.
9. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv); 6.4.2023.
10. GKV-SV. Anlage_3_zur_Hilfstaxe: Stand 15.02.2022; 2022.
11. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 9 des Gesetzes vom 16. August 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 217) geändert worden ist; 2023.

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 Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (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, Bendamustin und Rituximab können in beliebiger Reihenfolge an Tag 1 eines jeden Zyklus angewendet werden. Wird Bendamustin mit Polivy angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Bendamustin 90 mg/m²/Tag an Tag 1 und Tag 2 eines jeden Zyklus und die empfohlene Dosis von Rituximab 375 mg/m² an Tag 1 eines jeden Zyklus. Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungen bei Patienten, die mit 1,8 mg/kg Polivy bei einer Gesamtdosis von > 240 mg behandelt werden, wird empfohlen, die Dosis von 240 mg/Zyklus nicht zu überschreiten.

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 ^a	<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 ≤ 1.</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 ≤ 1. Behandlung mit Polivy mit 1,0 mg/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 ^a	<u>Sensorische Neuropathie:</u> Behandlung mit Polivy unterbrechen bis Verbesserung auf Grad ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 1 . Bei Verbesserung auf Grad ≤ 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 ≤ 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: CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; PN: Periphere Neuropathie; Rezidiert/refraktär ; R: Rituximab		

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 > 1.000/μl.</p> <p>Bei Wiederanstieg der ANC auf > 1.000/μl an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der ANC auf > 1.000/μl nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung; Dosisreduktion von Cyclophosphamid und/oder Doxorubicin um 25–50 % in Erwägung ziehen. • Wenn bereits eine Dosisreduktion von Cyclophosphamid und/oder Doxorubicin um 25 % erfolgt ist, Reduktion eines oder beider Chemotherapeutika um 50 % in Erwägung ziehen.
	Grad 3–4 Thrombozytopenie	<p>Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/μl.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/μl an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/μl nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung; Dosisreduktion von Cyclophosphamid und/oder Doxorubicin um 25–50 % in Erwägung ziehen. • Wenn bereits eine Dosisreduktion von Cyclophosphamid und/oder Doxorubicin um 25 % erfolgt ist, Reduktion eines oder beider Chemotherapeutika um 50 % in Erwägung ziehen.
R/R DLBCL	Grad 3–4 Neutropenie ¹	<p>Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der ANC auf > 1.000/μl.</p> <p>Bei Wiederanstieg der ANC auf > 1.000/μl an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne zusätzliche Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der ANC auf > 1.000/μl nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung mit Dosisreduktion von Bendamustin entweder von 90 mg/m² auf 70 mg/m² oder von 70 mg/m² auf 50 mg/m². • Wenn bereits eine Dosisreduktion von Bendamustin auf 50 mg/m² erfolgt ist, Behandlung komplett abbrechen.

	Grad 3–4 Thrombozytopenie ¹	<p>Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/µl.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/µl an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/µl nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung mit Dosisreduktion von Bendamustin entweder von 90 mg/m² auf 70 mg/m² oder von 70 mg/m² auf 50 mg/m². • Wenn bereits eine Dosisreduktion von Bendamustin auf 50 mg/m² erfolgt ist, Behandlung komplett abbrechen.
<p>¹: Wenn die Primärursache lymphombedingt ist, muss die Dosis von Bendamustin möglicherweise nicht reduziert werden.</p> <p>Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; µl: Mikroliter; R/R: Rezidiviert/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: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; IRR: Infusionsbedingte Reaktion; mg: Milligramm; R/R: Rezidiviert/refraktär</p>		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung von Polivy erforderlich. Eine Dosisempfehlung für Patienten mit 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 (IRR)

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 (POLARIX) 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 Spermproben 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 ¹
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: Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Vorgeschlagene Risiko-Kommunikation wird in der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung: Besondere Patientengruppen - Leberfunktionsstörung Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften: Leberfunktionsstörung <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</p>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Vorgeschlagene Risiko-Kommunikation wird in der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung: Besondere Patientengruppen - Nierenfunktionsstörung Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften: Nierenfunktionsstörung <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</p>
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Vorgeschlagene Risiko-Kommunikation wird in der Fachinformation und in der Gebrauchsinformation beschrieben:</p> <p><u>Fachinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <p><u>Gebrauchsinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von Polivy beachten? 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine</p>

	Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung	
Abkürzungen: PBRER: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report; PSUR: Periodic Safety Update Report		
Quelle: (3)		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022602/Polivy%C2%AE> [aufgerufen am: 23.11.2023].
2. European Medicines Agency. EPAR 2022; 2022.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR POLIVY/POLATUZUMAB VEDOTIN: RMP version number: 4.0 2022; 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-stimulierender Faktor; IRR: Infusionsbedingte Reaktion

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 2023/3.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 Registration GmbH. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022602/Polivy%C2%AE> [aufgerufen am: 23.11.2023].
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2023; 2023.