

Polatumumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-140

Version: 1.0

Stand: 26.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1749

DOI: 10.60584/A23-140

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.12.2023

Interne Projektnummer

A23-140

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-140>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-140>.

Schlagwörter

Polatuzumab Vedotin, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Nutzenbewertung

Keywords

Polatuzumab Vedotin, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Merlin Bittlinger
- Reza Fathollah-Nejad
- Simone Heß
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Katherine Rascher
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Polatuzumab Vedotin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin (in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.18
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.19
I 6 Literatur	I.21
I Anhang A Suchstrategien.....	I.22
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.23

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab.....	I.6
Tabelle 3: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab.....	I.12
Tabelle 5: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.19

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
B-R	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
CAR	chimärer Antigenrezeptor
FL	follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin (in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (im Folgenden Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ^c
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel oder ▪ Axicabtagen-Ciloleucel oder ▪ Lisocabtagen maraleucel
3	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron und ▪ Bestrahlung
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und von Rituximab in Kombination mit Bendamustin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und Rituximab in Kombination mit Bendamustin werden daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.</p> <p>d. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PET: Positronen-Emissions-Tomografie</p>		

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er bearbeitet in seinem Dossier nur 2 Fragestellungen, indem er das Anwendungsgebiet lediglich nach der Anzahl der Therapielinien unterscheidet: Nach Versagen von 1 sowie nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie. Er nimmt jedoch innerhalb der Population nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie keine weitere Differenzierung in Abhängigkeit vom infragekommen einer chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie vor.

Zudem ist der pU bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb des Dossiers inkonsistent. Dabei entspricht jedoch keine der vom pU aufgeführten Vergleichstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegenden Fragestellungen identifiziert.

Die vom pU eingeschlossenen Studien GO29365 und YO41543 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

GO29365

Bei der Studie GO29365 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene Phase IB/II-Studie zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Bendamustin und Obinutuzumab. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung des DLBCL oder folliculären Lymphoms (FL) nach mindestens 1 systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Die Erkrankung galt als refraktär, wenn Patientinnen und Patienten eine Progression oder kein Ansprechen (stabile Erkrankung) innerhalb von < 6 Monaten nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen, und als rezidivierend, wenn Patientinnen und Patienten ein Rezidiv nach anfänglichem Ansprechen \geq 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen.

Die Studie umfasst eine Sicherheits-Run-in-Phase Ib zur Dosisfindung für Phase II und eine Phase II, welche nacheinander und getrennt nach Histologie (DLBCL und FL) durchgeführt wurden. Die Studienarme C und D umfassen den randomisierten, kontrollierten Vergleich von

Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab mit Bendamustin + Rituximab bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL.

Insgesamt wurden 80 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (N = 40) oder der Vergleichstherapie bestehend aus Bendamustin + Rituximab (N = 40) randomisiert.

Die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab entsprach grundsätzlich den Angaben in der Fachinformation. Allerdings wurden die Patientinnen und Patienten in den Studienarmen C und D mit der flüssigen Formulierung von Polatuzumab Vedotin und nicht mit der zugelassenen lyophilisierten Formulierung behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war die komplette Remission gemäß einem unabhängigen Bewertungsgremium erhoben 6 bis 8 Wochen nach Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation.

YO41543

Die Studie YO41543 ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab mit Placebo + Bendamustin + Rituximab. Eingeschlossen wurden erwachsene chinesische Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 1 systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Die Erkrankung galt als refraktär, wenn Patientinnen und Patienten eine Progression oder kein Ansprechen (stabile Erkrankung) innerhalb von < 6 Monaten nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen, und als rezidivierend, wenn Patientinnen und Patienten ein Rezidiv nach anfänglichem Ansprechen ≥ 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen.

Insgesamt wurden 42 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (N = 28) oder der Vergleichstherapie bestehend aus Placebo + Bendamustin + Rituximab (N = 14) randomisiert.

Die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab entsprach den Angaben in der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war die komplette Remission gemäß einem unabhängigen Bewertungsgremium erhoben 6 bis 8 Wochen nach Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G BA nicht umgesetzt

Die vom pU vorgelegte Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) der Studien GO29365 und YO41543 ist für keine der 3 Fragestellungen der Nutzenbewertung geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in beiden vom pU vorgelegten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Im Vergleichsarm der Studien wurde jeweils Bendamustin + Rituximab eingesetzt. Die Kombination Bendamustin + Rituximab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und wird in den Leitlinien nicht als Zweit- oder Drittlinientherapie empfohlen. Bendamustin + Rituximab wurde entsprechend vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Folglich ermöglichen die vom pU vorgelegten Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegt für keine der Fragestellungen eine relevante Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegenden Fragestellungen keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab.

Tabelle 3: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel oder ▪ Axicabtagen-Ciloleucel oder ▪ Lisocabtagen maraleucel 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron und ▪ Bestrahlung 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und von Rituximab in Kombination mit Bendamustin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und Rituximab in Kombination mit Bendamustin werden daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

c. Patientinnen und Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.

d. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PET: Positronen-Emissions-Tomografie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der

Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (im Folgenden Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ^c
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel oder ▪ Axicabtagen-Ciloleucel oder ▪ Lisocabtagen maraleucel
3	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron und ▪ Bestrahlung
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und von Rituximab in Kombination mit Bendamustin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und Rituximab in Kombination mit Bendamustin werden daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.</p> <p>d. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PET: Positronen-Emissions-Tomografie</p>		

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er bearbeitet in seinem Dossier nur 2 Fragestellungen, indem er das Anwendungsgebiet lediglich nach der Anzahl der Therapielinien unterscheidet: Nach Versagen von 1 sowie nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie. Er nimmt jedoch innerhalb der Population nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie keine weitere Differenzierung in Abhängigkeit vom infragekommen einer chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie vor.

Zudem ist der pU bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb des Dossiers inkonsistent. In Modul 3 A benennt der pU jeweils eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung verschiedener Wirkstoffe und -kombinationen (eine vollständige Auflistung befindet sich in Modul 3 A des Dossiers) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei weichen die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vom pU gelisteten Wirkstoffe und -kombinationen von denen ab, die vom G-BA im Rahmen der verschiedenen zVT-Bestimmungen als geeignet erachtet werden. In Modul 4 A beschreibt er hingegen unter der Fragestellung Bendamustin + Rituximab und unter den Einschlusskriterien eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als Vergleichstherapie ohne dabei zwischen den von ihm benannten Fragestellungen zu differenzieren.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen beschreibt der pU selbst, dass die Nichteignung einer Hochdosistherapie für die Patientinnen und Patienten gefolgt von einer Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen sei mit der Nichteignung einer CAR-T-Zelltherapie. Zum anderen begründet der pU die Wahl von Bendamustin + Rituximab als Vergleichstherapie damit, dass die Kombination eine durch den G-BA als Komparator genannte sowie zum Studienzeitpunkt relevante und klinisch etablierte Chemoimmuntherapie sei, deren zulassungsüberschreitender Einsatz in den aktuellen Leitlinien weiterhin empfohlen werde. Die Begründung des pU ist nicht stichhaltig. Weder benennt der G-BA die Kombination von Bendamustin + Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie, noch wird der zulassungsüberschreitende Einsatz dieser Kombination als Zweit- oder Drittlinientherapie in den Leitlinien [2,3] empfohlen.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil (siehe Kapitel I 3 bis I 5).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Polatuzumab Vedotin (Stand zum 04.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Polatuzumab Vedotin (letzte Suche am 04.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Polatuzumab Vedotin (letzte Suche am 04.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Polatuzumab Vedotin (letzte Suche am 04.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Polatuzumab Vedotin (letzte Suche am 10.01.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegenden Fragestellungen identifiziert.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der mit seiner Informationsbeschaffung die RCTs GO29365 [4] und YO41543 [5] identifiziert. Für diese Studien legt er unterteilt nach den jeweiligen Therapielinien Daten zu 2 Teilpopulationen als Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) vor, die er für die Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

Die vom pU eingeschlossenen Studien GO29365 und YO41543 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden begründet. Dazu werden zunächst die vom pU berücksichtigten Studien beschrieben. Danach wird erläutert, warum die Studien zur Bewertung des Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für keine der 3 Fragestellungen geeignet sind.

Vom pU vorgelegte Evidenz

GO29365

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

und Rituximab oder Bendamustin und Obinutuzumab. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung des DLBCL oder folliculären Lymphoms (FL) nach mindestens 1 systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Die Erkrankung galt als refraktär, wenn Patientinnen und Patienten eine Progression oder kein Ansprechen (stabile Erkrankung) innerhalb von < 6 Monaten nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen, und als rezidivierend, wenn Patientinnen und Patienten ein Rezidiv nach anfänglichem Ansprechen \geq 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die ein primäres oder sekundäres Lymphom des Zentralnervensystems aufwiesen oder die innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Behandlung eine CAR-T-Zelltherapie erhielten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Studie umfasst eine Sicherheits-Run-in-Phase Ib zur Dosisfindung für Phase II und eine Phase II, welche nacheinander und getrennt nach Histologie (DLBCL und FL) durchgeführt wurden. Die Phase II besteht aus einer Randomisierungsphase (Studienarme A bis D) und einer nicht-randomisierten Expansionsphase (Studienarme E und F). 2 weitere Studienarme (G und H) wurden erst mit der Protokollversion 5.0 (16.11.2017) bzw. 7.0 (02.10.2018) zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit der lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin + Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL hinzugefügt. Die weitere Studienbeschreibung bezieht sich auf den randomisierten, kontrollierten Vergleich von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab mit Bendamustin + Rituximab bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL (Studienarme C und D).

Insgesamt wurden 80 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (N = 40) oder der Vergleichstherapie bestehend aus Bendamustin + Rituximab (N = 40) randomisiert. Stratifiziert wurde nach Dauer des Ansprechens auf die zuletzt erfolgte Therapie (\leq 12 Monate vs. > 12 Monate).

Die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab entsprach grundsätzlich den Angaben in der Fachinformation [6]. Allerdings wurden die Patientinnen und Patienten in den Studienarmen C und D mit der flüssigen Formulierung von Polatuzumab Vedotin und nicht mit der zugelassenen lyophilisierten Formulierung behandelt.

Das Studienende war als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 2 Jahre nachbeobachtet wurden oder aus der Studie ausgeschieden sind. Die vom pU vorgelegten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 21.10.2021, an dem die finale Visite der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten durchgeführt wurde.

Primärer Endpunkt der Studie war die komplette Remission gemäß einem unabhängigen Bewertungsgremium erhoben 6 bis 8 Wochen nach Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation.

YO41543

Die Studie YO41543 ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab mit Placebo + Bendamustin + Rituximab. Eingeschlossen wurden erwachsene chinesische Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 1 systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Die Erkrankung galt als refraktär, wenn Patientinnen und Patienten eine Progression oder kein Ansprechen (stabile Erkrankung) innerhalb von < 6 Monaten nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen, und als rezidivierend, wenn Patientinnen und Patienten ein Rezidiv nach anfänglichem Ansprechen ≥ 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die ein primäres oder sekundäres Lymphom des Zentralnervensystems aufwiesen oder die mit einer vorherigen CAR-T-Zelltherapie behandelt wurden, waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 42 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (N = 28) oder der Vergleichstherapie bestehend aus Placebo + Bendamustin + Rituximab (N = 14) randomisiert. Stratifiziert wurde nach Dauer des Ansprechens auf die zuletzt erfolgte Therapie (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und der Anzahl vorheriger Therapien (1 vs. ≥ 2).

Die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab entsprach den Angaben in der Fachinformation [6].

Das Studienende war als der Zeitpunkt definiert, zu dem zwei Drittel der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten verstorben waren oder alle Patientinnen und Patienten aus der Studie ausgeschieden sind, je nachdem was zuerst eintrat. Die vom pU vorgelegten Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 07.02.2022, an dem die finale Visite der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten durchgeführt wurde.

Primärer Endpunkt der Studie war die komplette Remission gemäß einem unabhängigen Bewertungsgremium erhoben 6 bis 8 Wochen nach Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt

Die vom pU vorgelegte IPD-Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ist für keine der 3 Fragestellungen der Nutzenbewertung geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in beiden

vom pU vorgelegten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Im Vergleichsarm der Studien wurde jeweils Bendamustin + Rituximab eingesetzt. Die Kombination Bendamustin + Rituximab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und wird in den Leitlinien [2,3] nicht als Zweit- oder Drittlinientherapie empfohlen. Bendamustin + Rituximab wurde entsprechend vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (siehe I 2). Folglich ermöglichen die vom pU vorgelegten Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegt für keine der Fragestellungen eine relevante Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel oder ▪ Axicabtagen-Ciloleucel oder ▪ Lisocabtagen maraleucel 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron und ▪ Bestrahlung 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und von Rituximab in Kombination mit Bendamustin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und Rituximab in Kombination mit Bendamustin werden daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
c. Patientinnen und Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.
d. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PET: Positronen-Emissions-Tomografie

Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie entspricht die oben beschriebene Einschätzung der des pU. Für

Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie weicht die oben beschriebene Einschätzung von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet, ohne die Population weiter in Abhängigkeit vom infragekommen einer CAR-T-Zelltherapie zu differenzieren.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. 2022 [Zugriff: 08.01.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
3. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Leitlinie [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>.
4. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2020; 38(2): 155-165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172>.
5. Roche Pharma. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination With Bendamustine and Rituximab Compared With Bendamustine and Rituximab Alone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL) [online]. 2023 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04236141>.
6. Roche Pharma. POLIVY [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Polatuzumab Vedotin

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Diffuse Large B Cell Lymphoma OR DLBCL) [Condition/disease] AND (polatuzumab vedotin OR RG-7596) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((Diffuse Large B Cell Lymphoma) OR DLBCL) AND ((polatuzumab vedotin*) OR RG-7596 OR RG7596 OR (RG 7596))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(Diffuse Large B Cell Lymphoma OR DLBCL) AND (polatuzumab vedotin OR RG-7596 OR RG7596 OR RG 7596)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Polivy beträgt 1,8 mg/kg, angewendet als intravenöse Infusion alle 21 Tage, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (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. Wenn nicht bereits eine Prämedikation besteht, ist bei Patienten vor Anwendung von Polivy eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum zu verabreichen. Polivy enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist. Angemessene Verfahren für die korrekte Handhabung und Beseitigung sind zu befolgen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen liegen laut Fachinformation für folgende Themen vor: Myelosuppression, Periphere Neuropathie, Infektionen, Humaner Immundefizienz-Virus, Immunisierung, Progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Tumorlysesyndrom, Infusionsbedingte Reaktionen, Embryo-fetale Toxizität, Fertilität, Ältere Patienten, Hepatotoxizität.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter bzw. männliche Patienten von Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polivy und für mindestens 9 Monate bzw. 6 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Frauen sollten während einer Behandlung mit Polivy und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

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.

Informationen zum Risk-Management-Plan

Der Risk-Management-Plan von Polatuzumab Vedotin umfasst routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung. Detaillierte Angaben dazu finden sich im Risk-Management-Plan.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.19
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.19
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.20
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.21
II 2.1 Behandlungsdauer	II.21
II 2.2 Verbrauch.....	II.22
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.22
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.23
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.24
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.26
II 2.7 Versorgungsanteile	II.29
II 3 Literatur.....	II.30

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in ausgewählten früheren Verfahren im Erkrankungsgebiet DLBCL.....	II.17
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.20
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.26

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CORAL	Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma
DRG	Diagnosis Related Group
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LDC	Lymphozytendepletion
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PET	Positronenemissionstomografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-GemOx	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin, und Etoposid
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin [1] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, für die eine hämatologische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 1),
- Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2) und
- Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 3).

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

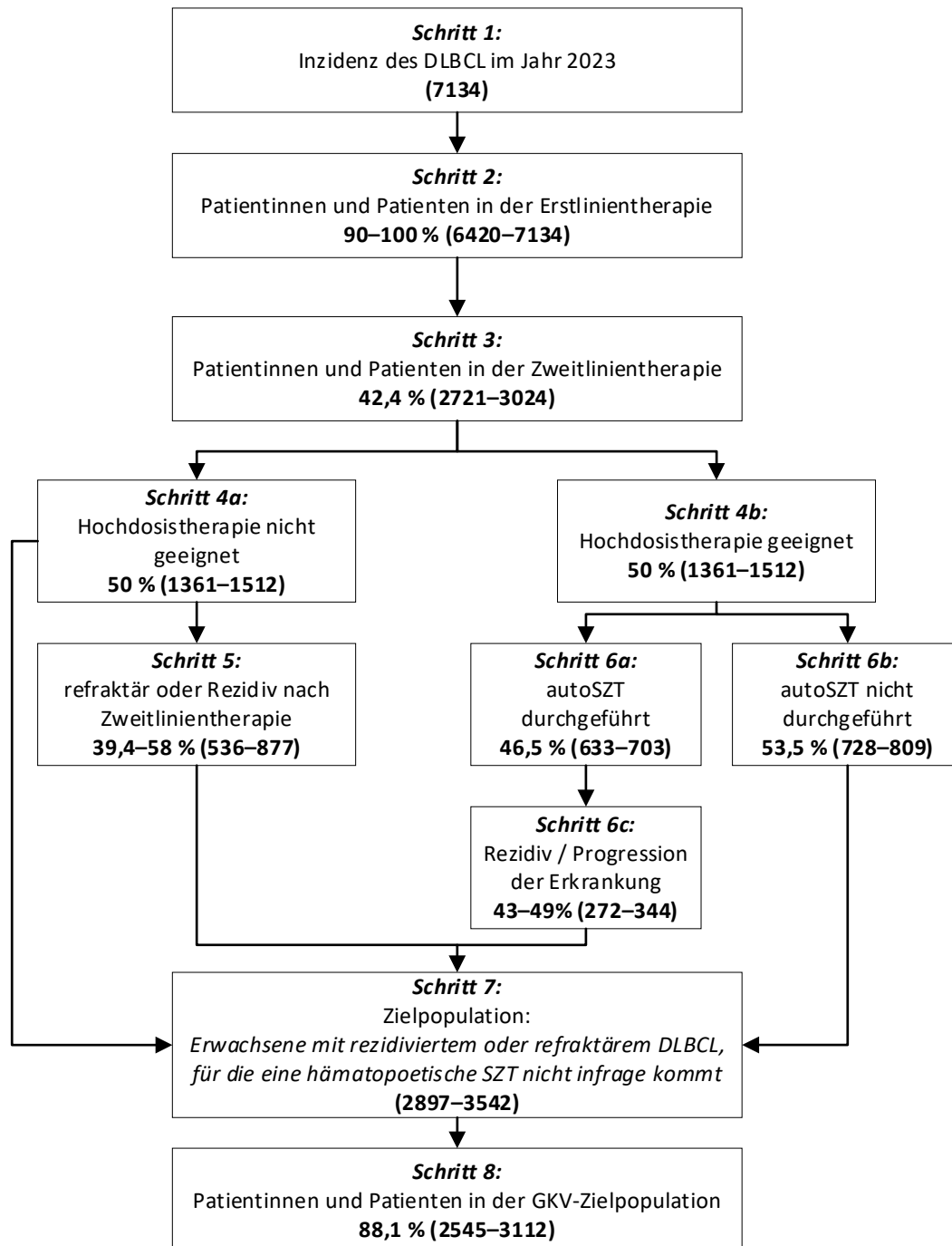
Im Abschnitt zum therapeutischen Bedarf beschreibt der pU, dass für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ab der 2. Therapielinie eine sehr schlechte Prognose besteht. Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie gefolgt von einer Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, seien häufig von Begleiterkrankungen betroffen, die dem Einsatz von intensiven Therapiekonzepten entgegenstehen. Neue Therapieansätze seien notwendig um langanhaltende Remissionen für dieses stark vorbehandelte Patientenkollektiv zu erreichen. Der pU erachtet es auch als wichtig, die Therapielast sowie Therapietoxizitäten zu begrenzen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Die Berechnung entspricht nahezu der Vorgehensweise aus einem früheren Dossier zum Wirkstoff Glofitamab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien) [2,3]. Im Gegensatz zu diesem früheren Dossier finden jedoch in der vorliegenden Berechnung der Zielpopulation, ausgehend vom Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin [1], auch Patientinnen und Patienten mit erst 1 vorherigen systemischen Therapie Berücksichtigung.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Inzidenz des DLBCL im Jahr 2023

Wie bereits im früheren Verfahren, an dem sich der pU maßgeblich orientiert [2,3], bestimmt er die Inzidenz des DLBCL in Deutschland für das Jahr 2023 mithilfe einer Joinpoint-Regression

[4] auf Grundlage von Daten zur Inzidenz gemäß dem Diagnosecode C83.3 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) in den Jahren 1999 bis 2018, die ihm das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut auf Anfrage zur Verfügung gestellt hat (Datenstand 21.12.2021) [5].

Aus der Joinpoint-Regression ergeben sich für das Jahr 2023 prognostizierte altersgruppen- und geschlechtsspezifische Inzidenzen je 100 000 Personen, die der pU mit den entsprechenden Bevölkerungszahlen laut der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2 „Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos“) [6] multipliziert. In Summe berechnet der pU über alle Altersgruppen hinweg eine Anzahl von 7134 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Jahr 2023.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie

Zur Schätzung des Patientenanteils, welcher nach Diagnose mit einer systemischen Therapie behandelt wird, führt der pU eine orientierende Literaturrecherche in EMBASE, MEDLINE und der Cochrane Library durch und identifiziert 4 Publikationen [7-10]. Der pU wählt daraus die populationsbezogene Studie von Kanas et al. [8], welche die Therapierate mittels Umfragen bei Ärztinnen und Ärzten in den Jahren 2018 und 2019 ermittelt und – im Gegensatz zu den anderen Studien – Daten aus Deutschland enthält. Die Umfragen wurden von Kantar Health (CancerMPact Treatment Architecture) durchgeführt. Demzufolge beginnen, mit Bezug auf Westeuropa, 90 % der Patientinnen und Patienten nach einer Diagnose mit DLBCL eine Erstlinientherapie. Aufgrund der Aktualität und der hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten entscheidet sich der pU für die Therapierate aus dieser Publikation zur Bildung der unteren Grenze. Für die obere Grenze nimmt der pU eine Therapierate von 100 % an.

Durch Übertragung dieser Anteile auf das Ergebnis aus Schritt 1 resultiert eine Spanne mit einer Anzahl von 6420 bis 7134 Patientinnen und Patienten mit DLBCL in der Erstlinientherapie.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie

Zur Schätzung des Patientenanteils, für den eine Zweitlinientherapie infrage kommt, zieht der pU erneut die Publikation von Kanas et al. (2022) [8] heran. Zur Anteilsermittlung dividiert der pU die in der Quelle angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im Jahr 2020 eine Zweitlinientherapie infrage kam – definiert als Betroffene mit Progress des DLBCL nach erhaltener Erstlinientherapie (n = 11 054) durch die für das Jahr 2020 ermittelte Inzidenz des DLBCL in Westeuropa (n = 26 078).

Der pU multipliziert den daraus resultierenden Anteil von 42,4 % mit der Patientenzahl aus Schritt 2 und berechnet so eine Spanne von 2721 bis 3024 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 4: Nichteignung und Eignung einer Hochdosistherapie

Der pU nimmt in den Schritten 4a und 4b an, dass jeweils 50 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 nicht hochdosisfähig (4a) bzw. hochdosisfähig (4b) sind. Für diese Angabe stützt er sich auf die Übersichtsarbeit von Gisselbrecht et al. (2018) [11]. Die Autoren sprechen von einem substanziellen Anteil von Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) nicht infrage kommen. Als Grund dafür wird neben fortgeschrittenem Alter, Komorbiditäten und der Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten auch noch auf die Möglichkeit einer refraktären Erkrankung in der Zweitlinientherapie hingewiesen. An anderer Stelle findet sich in der Publikation auch die Aussage, dass für 50 % der rezidierten Patientinnen und Patienten eine autoSZT infrage kommt [11].

Der pU berechnet somit jeweils eine Anzahl von 1361 bis 1512 Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht geeignet (Schritt 4a) bzw. geeignet (Schritt 4b) ist.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach systemischer Zweitlinientherapie

Der pU geht für die Patientinnen und Patienten, für die in der Zweitlinie keine Hochdosistherapie geeignet ist (siehe Schritt 4a), davon aus, dass sie eine systemische Zweitlinientherapie erhalten. In Schritt 5 berechnet er die Anzahl derer, die auf diese Therapie refraktär sind oder ein Rezidiv erleiden.

Für die Untergrenze des Anteils dieser Patientinnen und Patienten zieht er die französische Studie von El Gnaoui et al. (2007) [12] heran, in der die Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) bei 46 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom untersucht wurde, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kam. Die untersuchte Behandlung bestand aus 4 Zyklen als Induktion und konnte im Fall eines mindestens partiellen Ansprechens um weitere 4 Zyklen (Konsolidierung) verlängert werden. Von den zwischen 2002 und 2005 eingeschlossenen 46 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern hatten 33 ein DLBCL. Von diesen, zu denen auch Patientinnen und Patienten mit mehr als 1 Vortherapie zählten, sprachen den Angaben des pU zufolge 81,8 % ($\approx 27 \div 33$) mindestens partiell auf die Therapie mit R-GemOx an. Davon wiederum sei es bei 25,9 % ($\approx 7 \div 27$) nach der Konsolidierung zu einer Progression gekommen. Aus diesen beiden Angaben berechnet der pU den Anteil von 21,2 % ($\approx 81,8 \% \times 25,9 \%$) der Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die ein Rezidiv bzw. eine Progression ihrer Erkrankung erlitten. Diesen Anteil addiert er mit dem Anteil von 18,2 % ($\approx 6 \div 33$) der Patientinnen und Patienten, bei denen ihm zufolge eine Refraktärität der

Erkrankung vorlag. Der pU weist schließlich in Summe einen Anteil von 39,4 % (= 21,2 % + 18,2 %) aus.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Veröffentlichung von Gisselbrecht et al. (2010) [13] zur multizentrischen randomisierten kontrollierten Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma(CORAL)-Studie heran. In dieser Studie wurden folgende Therapien für vorbehandelte DLBCL-Patientinnen und Patienten miteinander verglichen: Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin, und Etoposid (R-ICE) vs. Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin jeweils gefolgt von einer Hochdosistherapie und autoSZT mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie. Dieser Studie entnimmt er, dass die Erkrankung von einem Anteil von 58 % der Patientinnen und Patienten, die für eine autoSZT infrage kommen, rezidivierend und refraktär auf die Induktionstherapie mit R-ICE war. Diesen Anteil bestimmt der pU als Summe aus den Anteilen des partiellen Ansprechens, der stabilen Erkrankung und der Progression der Erkrankung. Dabei trifft der pU die Annahme, dass dieser Anteil sich auf Patientinnen und Patienten übertragen lässt, die nicht für eine autoSZT infrage kommen.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne von 39,4 % bis 58 % mit der Patientenzahl aus Schritt 4a und ermittelt so eine Anzahl von 536 bis 877 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritte 6a und 6b: Durchführung und Nicht-Durchführung einer autoSZT

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten, bei denen tatsächlich eine autoSZT durchgeführt wird (Schritt 6a), bildet der pU mit den Angaben von insgesamt 1452 Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus 3 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) [13-15] den gewichteten Mittelwert. Die Studienpopulationen erhielten verschiedene Salvage-Therapieregime in der Zweitlinie sowie, bei Ansprechen darauf, nachfolgend eine Hochdosistherapie und autoSZT. Demnach erhielten dem pU zufolge 675 der 1452 (46,5 %) Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine autoSZT. Im Umkehrschluss können 53,5 % der Patientinnen und Patienten nach erfolgter Salvage-Therapie keine Hochdosistherapie und autoSZT erhalten und kommen demnach für die Drittlinie infrage. Der pU nimmt implizit an, dass diese Patientinnen und Patienten im weiteren Verlauf ebenfalls nicht mehr für eine Stammzelltransplantation infrage kommen.

Der pU wendet den Anteil von 46,5 % und im Umkehrschluss den Anteil von 53,5 % auf die Patientenzahlen aus Schritt 4b an und ermittelt so eine Anzahl von 633 bis 703 Patientinnen und Patienten für Schritt 6a und entsprechend 728 bis 809 Patientinnen und Patienten für Schritt 6b.

Schritte 6c: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach erhaltener autoSZT

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach erhaltener autoSZT zieht der pU die Studie von Hamadani et al. (2014) [16] heran. In dieser wird auf Basis von Daten aus 450 internationalen Transplantationszentren die Wirksamkeit einer autoSZT, durchgeführt in den Jahren 2000 und 2001 bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die in der vorherigen Erstlinientherapie mit Rituximab-basierten Chemoimmuntherapien behandelt wurden, beschrieben. Die 516 beobachteten Patientinnen und Patienten wurden in 2 Patientengruppen eingeteilt: Betroffene mit primär refraktärer bzw. rezidivierter Erkrankung innerhalb 1 Jahres nach Erstdiagnose (n = 300) sowie Patientinnen und Patienten mit Rezidiv der Erkrankung nach mehr als 1 Jahr nach Erstdiagnose (n = 216). Für diese Gruppen wurde 5 Jahre nach der autoSZT die kumulative Inzidenz der Betroffenen mit Progression bzw. Rezidiv erhoben. Diese lag abhängig von der eingeteilten Patientengruppe bei 43 % bis 49 %.

Der pU multipliziert diese Spanne mit der Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt 6b und ermittelt so eine Anzahl von 272 bis 344 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 7: Bestimmung der Zielpopulation

Der pU addiert die Anzahlen aus den Schritten 4b, 5, 6b und 6c und ermittelt so eine Spanne von 2897 bis 3542 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (= Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt).

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 87,9 % [17,18] berechnet der pU im letzten Schritt, dass die GKV-Zielpopulation 2545 bis 3112 Patientinnen und Patienten umfasst.

Der pU unterteilt die GKV-Zielpopulation nach Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie und ab der Drittlinientherapie, für die jeweils eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

- Die von ihm ausgewiesene Anzahl in der Zweitlinientherapie beträgt 1196 bis 1328 Patientinnen und Patienten und ergibt sich aus der Anzahl in Schritt 4a multipliziert mit dem GKV-Anteil. Diese Angabe stellt in der vorliegenden Bewertung die relevante Population für Fragestellung 1 dar.
- Für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie weist der pU eine Spanne von 1350 bis 1784 Patientinnen und Patienten aus (Summe der Anzahlen aus den Schritten 5, 6b und 6c multipliziert mit dem GKV-Anteil). Diese Angabe wird in der vorliegenden Bewertung als Summe der Populationen für die Fragestellungen 2 und 3 betrachtet. Der

pU macht keine Angaben zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Eignung einer CAR-T-Zelltherapie (Aufteilung nach den Fragestellungen 2 und 3).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar, aber insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden finden sich zunächst die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren im Erkrankungsgebiet.

Der pU selbst merkt als übergreifenden Aspekt an, dass seine Annahme zu den Therapieraten jenseits der Erstlinie in der Berechnung zu einer Überschätzung führt. Er geht dort jeweils implizit ausschließlich von einer maximalen Therapierate von 100 % aus. Gleichzeitig weist der pU jedoch auf einen gegenläufigen Aspekt hin, nämlich darauf, dass in seinem Modell Viert- und Folgetherapielinien nicht quantifiziert werden konnten und daher nicht abgebildet sind.

Zu Schritt 1: Inzidenz des DLBCL im Jahr 2023

Die vom pU angenommene Inzidenz des DLBCL im Jahr 2023 entspricht der Angabe, die bereits im Verfahren zu Glofitamab als in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegend bewertet wurde [3].

Es ist darauf hinzuweisen, dass in der Berechnung zum kürzlich gefassten Beschluss zu Tisagenlecleucel [19,20] in einem Anwendungsgebiet (Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie), das sich mit dem der vorliegenden Bewertung überschneidet, von einer Spanne der Inzidenz von 6279 bis 8158 Patientinnen und Patienten im Jahr 2023 ausgegangen wurde. Diese Spanne stammt aus einer Neuberechnung des Herstellers von Tisagenlecleucel im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens mit einer Angabe des ZfKD für das Jahr 2018 als Untergrenze ($n = 6279$, siehe früheres Dossier zu Glofitamab [2]) und einer Angabe für das Jahr 2021 auf Grundlage einer Extrapolation von Daten des ZfKD aus früheren Jahren ($n = 8158$, siehe Bewertung zu Lisocabtagen maraleucel [21]).

Es ist nicht auszuschließen, dass unter den Fällen mit dem Diagnosecode ICD-10 C83.3 (DLBCL) auch ein geringer Anteil von Fällen mit hochmalignen B-Zell-Lymphomen (HGBL) erfasst wurde (siehe dazu Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel [22]). Der pU weist darauf hin, dass die vom ZfKD zur Verfügung gestellten Inzidenzen in der Altersgruppe von 0 bis 44 Jahren auch möglicherweise betroffene Kinder und Jugendliche einschließen. Dies könne eine leichte Überschätzung der Zielpopulation zur Folge haben, da diese keine Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren umfasst.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie

Aus der Publikation Kanas et al. (2022) [8] entnimmt der pU zur Bildung der Untergrenze einen Anteil von 90 % der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie beginnen. In der Publikation wird darauf hingewiesen, dass die befragten Ärztinnen und Ärzte über ein Panel rekrutiert wurden, welches nicht repräsentativ für alle Behandelnden sein muss und etwa die Hälfte der Befragten in akademischen medizinischen Zentren tätig war. Somit ist der vom pU für die Untergrenze verwendete Anteil mit Unsicherheit behaftet.

Die Obergrenze von 100 % stellt den maximalen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Beginn einer Erstlinientherapie dar.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie

Aus dem Zusatzdokument zur Publikation von Kanas et al. (2022) [8] geht hervor, dass gemäß der Umfrageergebnisse aus der Ärztebefragung aus dem Jahr 2019 53 % der Patientinnen und Patienten nach erhaltener Erstlinientherapie ein komplettes Ansprechen ihrer DLBCL-Erkrankung erreichen. Der vom pU ermittelte Anteil in Höhe von 42,4 % deckt sich in etwa mit einem berechneten Anteil ($90 \% \times 47 \% = 42,3 \%$) aus der Multiplikation der Therapierate für die Erstlinie (90 %; siehe Schritt 2) mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen nach der Erstlinientherapie kein komplettes Ansprechen erreicht wird ($= 100 \% - 53 \% = 47 \%$). Da in dem vom pU ermittelten Anteil somit scheinbar auch Schätzwerte aus der Ärztebefragung eingeflossen sind, ist dieser aufgrund des in der Bewertung zu Schritt 2 angemerkten Aspektes ebenfalls mit Unsicherheit behaftet.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der Anteil auch niedriger liegen kann. Dies geht beispielsweise aus den im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahre 2022 [21] verwendeten Quellen von Pfreundschuh et al. (2008) [23] und Delarue et al. (2013) [24] hervor, in denen insgesamt von einer Anteilsspanne von 30 % bis 40 % ausgegangen wird.

Zu Schritt 4: Nichteignung und Eignung einer Hochdosistherapie

Auf Grundlage der Publikation, die der pU für den Anteilswert vorlegt [11], bleibt unklar, auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben zurückgehen. Die S3-Leitlinie zum DLBCL weist darauf hin, dass für die Eignung einer Hochdosistherapie keine einheitliche und scharfe Definition vorliegt [25]. Dies führt zu Unsicherheit, auch wenn der Anteilswert in Höhe von 50 % in der Literatur weiter verbreitet zu sein scheint (siehe z. B. [26]).

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach systemischer Zweitlinientherapie

Der vom pU aus den Angaben der Studie von El Gnaoui et al. (2007) [12] berechnete Anteilswert für die Untergrenze (39,4 %) kann überschätzt sein.

Insgesamt beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach der Induktion und ggf. anschließender Konsolidierung einen Progress ihrer Erkrankung erlitten 21,2 %. Bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten konnte der Studie zufolge zum Therapieende (entweder nach ausschließlicher Induktion oder nach der anschließenden Konsolidierung) ein partielles Ansprechen beobachtet werden. Es ist methodisch nicht nachvollziehbar, warum der pU zusätzlich die Angaben zur Progression nach Induktion zu den Patientinnen und Patienten mit mindestens partiellem Ansprechen nach der Induktionstherapie hinzuaddiert. Diese sind bereits im zuvor genannten Anteil in Höhe von 21,2 % ($\approx 7 \div 33$) mitberücksichtigt. Durch die vom pU vorgenommene Addition werden diese Patientinnen und Patienten doppelt gezählt.

Der Anteilswert der Obergrenze (58 %), für den der pU Angaben aus der Studie von Gisselbrecht et al. (2010) [13] entnimmt, ist mit Unsicherheit behaftet. Die herangezogene Publikation bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT vorgesehen war. Es ist daher fraglich, inwiefern die Angaben auf diejenigen übertragbar sind, für die eine autoSZT von vornherein ausgeschlossen ist.

Zu Schritt 6a und 6b: Durchführung und Nicht-Durchführung einer autoSZT

Zu Unsicherheit führen auch die Annahmen des pU zum Therapieverlauf in der Zweitlinientherapie: Der pU nimmt in seiner Berechnung an, dass bei Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, ein Behandlungsversuch mit einer Hochdosistherapie und autoSZT unternommen wird. Die Eignung einer Hochdosistherapie ist aber nicht allein ausschlaggebend für die Wahl der Therapie. Auf Basis des Vorgehens des pU findet eine mittlerweile verfügbare Therapieoption keine Berücksichtigung. Im Fall eines frühen Rezidivs oder Progresses nach der Erstlinientherapie empfiehlt die S3-Leitlinie zum DLBCL inzwischen eine CAR-T-Zelltherapie (Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel) [25]. Sofern es nach einer CAR-T-Zelltherapie zu einem Rezidiv oder Progress kommt, ist wiederum nicht auszuschließen, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten dennoch in einer späteren Linie eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird.

Ferner geht der pU, wie oben beschrieben, implizit davon aus, dass die Patientinnen und Patienten aus Schritt 6b im weiteren Verlauf vollumfänglich nicht mehr für eine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation infrage kommen. Er stützt sich dabei auf Daten aus 3 RCTs [13-15] und berechnet daraus den Anteil des Studienkollektivs, der keine Hochdosistherapie und autoSZT erhalten hat. Bei einer dieser RCTs handelt es sich um die CORAL-Studie [13]. Darin lag die Nicht-Durchführung der Hochdosistherapie und autoSZT bei einem wesentlichen Teil der Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsversagen der Induktionstherapie (teilweise auch als Salvage-Chemotherapie bezeichnet) begründet. In der S3-Leitlinie zum DLBCL [25] wird angemerkt, dass das Versagen einer Zweitlinien-Salvage-Therapie in manchen Fällen durch eine weitere Salvage-Therapie überkommen werden kann. In diesem Fall sei auch eine konsolidierende Hochdosistherapie möglich. Die Leitlinie verweist

dafür auf eine retrospektive Analyse der CORAL-Studie [27], der zufolge ein Teil der Patientinnen und Patienten aus der Studie ohne Ansprechen auf die 1. Salvage-Therapie letztlich doch noch eine Stammzelltransplantation erhielt. Gemäß der S3-Leitlinie ist die Relevanz dieser Studie für heutige Therapieentscheidungen jedoch unklar, da mehr als 1 Drittel des Patientenkollektivs der CORAL-Studie in der Erstlinientherapie keine kombinierte Immunchemotherapie mit Rituximab erhalten hätten und nach einer solchen Erstlinientherapie die Rezidive erheblich schwieriger zu behandeln seien [25].

Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren

Im Erkrankungsgebiet DLBCL steht eine Reihe früherer Verfahren zum Abgleich zur Verfügung. Die folgende Tabelle 1 beinhaltet zum einen Angaben aus dem früheren Verfahren zu Polatuzumab Vedotin mit deckungsgleichem Anwendungsgebiet. Zum anderen finden sich in der Tabelle Angaben aus dem Verfahren zu Glofitamab, weil in den Tragenden Gründen des zugehörigen Beschlusses [28] mehrere Patientengruppen genannt werden, die Überschneidungen mit den hier zu betrachtenden Populationen der Fragestellungen 2 und 3 aufweisen und es sich außerdem ebenfalls um einen monoklonalen Antikörper handelt.

Tabelle 1: Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in ausgewählten früheren Verfahren im Erkrankungsgebiet DLBCL

Angaben	Frühere Verfahren	
	G23-17 Glofitamab ^a	G20-01 Polatuzumab Vedotin ^b
Zielpopulation	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt
Anzahl in der GKV-Zielpopulation im zugehörigen Beschluss	ca. 1360–1900 ^c [29], davon <ul style="list-style-type: none"> ▪ 680–1200, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt [28] und ▪ 680–700, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie nicht infrage kommen [28] 	ca. 730–1560 ^d [30,31]
<p>a. Mit Bezug auf die hier genannte Zielpopulation steht außerdem der aktuellere Beschluss zu Tisagenlecleucel zur Verfügung [19,20]. Im Beschluss wurde jedoch ausschließlich die Anzahl der Patientinnen und Patienten ausgewiesen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt (n = ca. 530 bis 1200 [19]), weil es sich bei Tisagenlecleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt [20]. Die im Vergleich zu Glofitamab geringere ausgewiesene Untergrenze (ca. 530 statt 680) resultiert aus der Verwendung einer Inzidenzspanne im Rahmen einer Neuberechnung aus dem Stellungnahmeverfahren (siehe dazu die Bewertung zu Schritt 1 der vorliegenden Berechnung).</p> <p>b. Für die hier genannte Zielpopulation steht außerdem der aktuellere Beschluss zu Tafasitamab (Kombination mit Lenalidomid) zur Verfügung [32,33]. Dort wurde aber die Spanne aus dem Verfahren zu Polatuzumab Vedotin [30,31] erneut beschlossen.</p> <p>c. Die Spanne stammt aus dem Verfahren zu Loncastuximab tesirin [34-36].</p> <p>d. Die höhere Angabe beruht auf einer angepassten Berechnung des Herstellers im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens unter Einbezug von Therapieraten in Höhe von 100 % im Sinne einer Obergrenze (siehe zusammenfassende Dokumentation [37]).</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Zu den Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation

Die Spanne, die der pU insgesamt für die vorliegende GKV-Zielpopulation ausgewiesen hat (2545 bis 3112 Patientinnen und Patienten) liegt deutlich höher als die aus dem früheren Beschluss zu Polatuzumab Vedotin (ca. 730 bis 1560 Patientinnen und Patienten [30,31]). Diese Differenz ist zum einen auf die deutlich geringere Inzidenz des DLBCL in der früheren Berechnung aus dem Dossier zurückzuführen (5378 [38] vs. 7134 im vorliegenden Dossier auf Grundlage aktuellerer Daten). Zum anderen wurden in der früheren Berechnung geringere Anteile für den Erhalt einer Erstlinientherapie (83,6 % [38] vs. 90 % bis 100 % im vorliegenden Dossier) sowie für das Fortschreiten der Erkrankung nach der Erstlinie (22,8 % bis 32,5 % [38] vs. 42,4 % im vorliegenden Dossier) angesetzt. Obwohl auch die Parameter in der vorliegenden Herleitung Unsicherheiten aufweisen (siehe Bewertung zu den Schritten 2 und 3), erscheint die daraus resultierende höhere Spanne in der Gesamtpopulation geeigneter. Dies ist einerseits auf die Verwendung aktuellerer Inzidenzdaten sowie die im Vergleich zu

früheren Verfahren weniger schwerwiegende Kritik hinsichtlich der zuvor genannten abweichenden Anteilswerte zurückzuführen. Die genannten Anteilswerte aus der früheren Berechnung sind nicht nachvollziehbar oder weisen größere methodische Schwächen auf [38].

Zu den Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie (Fragestellung 1)

Für die Teilpopulation der Fragestellung 1 liegen keine direkt vergleichbaren Angaben aus früheren Beschlüssen vor. Die vom pU für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie ermittelte Spanne (1196 bis 1328 Patientinnen und Patienten) liegt jedoch – unter der Annahme eines Anteils in Höhe von 50 % für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten in dieser Therapielinie – in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Zu den Anzahlen der Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie (Fragestellungen 2 und 3)

Die vom pU ausgewiesene Spanne für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (1350 bis 1784 Patientinnen und Patienten), liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Angabe aus dem Beschluss zu Glofitamab (ca. 1360 bis 1900 Patientinnen und Patienten [28,29]), wobei dort wegen der Definition der Zielpopulation keine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten vorzunehmen war, für die eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach der Eignung einer CAR-T-Zelltherapie äußert sich der pU nicht. Im Beschluss zu Glofitamab wurde davon ausgegangen, dass für ca. 680 bis 700 Patientinnen und Patienten nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen [28,29]. Diese Angabe basiert auf der oben genannten Anzahl aus dem Beschluss unter Einbezug einer Anteilsspanne von 50 % bis 37 % für die Teilpopulation aus dem Stellungsverfahren zu Loncastuximab tesirin, die allerdings mit Unsicherheit behaftet ist (siehe Addendum zu Loncastuximab tesirin [39]).

Die zuvor genannte Anteilsspanne von 50 % bis 37 % folgte im Umkehrschluss aus den Annahmen, dass für 50 % eine Hochdosistherapie geeignet ist (siehe [11] wie in Schritt 4 der Berechnung des pU) und für 63 % (auf Grundlage einer Auswertung von Hopfinger et al. [40]) eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist [39]. Der höhere Anteil der Eignung einer CAR-T-Zelltherapie beruht auf der Annahme, dass die Eignungskriterien einer solchen Therapie weniger streng sind als diejenigen einer Hochdosistherapie [41].

Auf Basis der Angaben aus früheren Beschlüssen kann demnach ein Anteil der Patientinnen und Patienten in Höhe von 13 % (= 63 % – 50 %) geschätzt werden, für die eine CAR-T-Zelltherapie, aber keine Hochdosistherapie infrage kommt. Dies ist allerdings nur als Schätzung zu verstehen und unterliegt Unsicherheit. Unter anderem ist die Datengrundlage

des 50 %-Anteils hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten unklar (siehe Bewertung zu Schritt 4) und der Anteil bezieht sich in der Literatur auf die Zweitlinientherapie [11]. Generell gibt es zurzeit weder einheitliche Kriterien für die Eignung einer Hochdosistherapie noch für die Eignung einer CAR-T-Zelltherapie und die Einschätzung hängt von vielen patienten-individuellen Faktoren ab (u. a. Alter, Komorbiditäten, Vorbehandlung) [41]. Zusätzlich führt die sich schnell verändernde Therapielandschaft zu Unsicherheit (z. B. Empfehlung von CAR-T-Zellen in der Zweitlinientherapie unter bestimmten Bedingungen [25], siehe Bewertung zu den Schritten 6a und 6b).

In einer anderen Publikation [42] werden Anteile von 70 % für die Eignung der CAR-T-Zelltherapie und von 50 % für eine Hochdosistherapie geschätzt, sodass auch ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 möglich erscheint (Größenordnung von bis zu 20 %). Diese Angabe ist jedoch ebenso unsicher, weil sich die 70 % und 50 % auf die Zweitlinie und zusätzlich auf Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen nach der Erstlinie beziehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU liefert Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Teilpopulationen. Diese Angaben werden jedoch nicht kommentiert, da – abweichend von den Angaben des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert wurden.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die Abschätzung der zukünftigen Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation geht der pU methodisch analog zu der in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Herleitung der GKV-Zielpopulation vor. Er führt dabei für die Berechnung der Inzidenz die Joinpoint-Regression für die nachfolgenden Jahre durch und zieht die Angaben der Bevölkerungsvorausberechnung für die entsprechenden Jahre heran (vergleiche Schritt 1 der Berechnung). Unter Konstanthaltung der weiteren angesetzten Anteilswerte seiner Berechnung ermittelt der pU infolgedessen die Zielpopulation (vergleiche Berechnung bis einschließlich Schritt 7) der Jahre 2023 bis 2028. Demnach geht der pU von einer steigenden Anzahl der Patientinnen und Patienten für diese Jahre aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Polatuzumab Vedotin	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, davon	2545–3112	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Spanne der Gesamtpopulation liegt höher als im Beschluss aus dem früheren Verfahren zu Polatuzumab Vedotin [30,31]. Die hier vorgelegte Spanne ist aufgrund aktuellerer Daten zur Inzidenz und weniger schwerwiegenden Unsicherheiten den früheren Angaben vorzuziehen.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 1) 	1196–1328	Die Spanne liegt – unter der Annahme eines Anteils in Höhe von 50 % für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten in dieser Therapielinie – in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, 	1350–1784	Die vom pU angegebene Spanne ab der Drittlinientherapie liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie im Beschluss zu Glofitamab (ca. 1360 bis 1900 Patientinnen und Patienten unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie [28,29]). Zur Aufteilung des Patientenkollektivs nach den Fragestellungen 2 und 3 macht der pU keine Angaben. Im Beschluss zu Glofitamab finden sich jedoch Angaben aus dem Stimmnahmeverfahren zu Loncastuximab tesirin [39], mit denen sich die Teilpopulationen quantifizieren lassen (siehe Einordnung im Abschnitt II 1.3.2). Die Angaben sind jedoch als unsicher anzusehen.
	<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> ▫ für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2) ▫ für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 3) 	keine Angabe	
<p>a. Angaben des pU CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 1):
 - Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid
- Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2):
 - Tisagenlecleucel oder
 - Axicabtagen-Ciloleucel oder
 - Lisocabtagen maraleucel
- Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 3):
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid,
 - Monotherapie Pixantron und
 - Bestrahlung

Der pU macht, mit Ausnahme der Bestrahlung, Angaben zu allen genannten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie zu einigen darüber hinausgehenden Therapieoptionen. Die Kosten letzterer Therapieoptionen werden in der vorliegenden Bewertung nicht kommentiert, weil sie nicht Teil der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Polatuzumab Vedotin und seiner Kombinationspartner Bendamustin und Rituximab entsprechen der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin [1]. Auf Grundlage der Anwendung über 6 Zyklen weist er für Polatuzumab Vedotin 6, für Bendamustin 12 und für Rituximab 6 Behandlungstage aus.

Für Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid geht der pU sowohl in der Zweitlinientherapie (Fragestellung 1) als auch ab der Drittlinientherapie (Fragestellung 3) vom gleichen Behandlungsmodus aus. Dies stimmt mit der Fachinformation von Tafasitamab [43] überein. Der pU geht von einer Anwendung von Tafasitamab über 13 Zyklen (insgesamt 33 Behandlungstage) und von Lenalidomid über 12 Zyklen (insgesamt 252 Behandlungstage) aus. Die Angaben sind vor dem Hintergrund nachvollziehbar, dass die Patientinnen und Patienten nach der Kombinationstherapie mit Lenalidomid, welche maximal 12 Zyklen andauert, Tafasitamab weiterhin als Einzelwirkstoff bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität erhalten sollten [43].

Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel werden gemäß der Fachinformationen [44-46] als Einmalgabe verabreicht. Dies entspricht den Angaben des pU.

Für die Monotherapie mit Pixantron legt der pU eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen mit jeweils 3 Anwendungen (insgesamt 18 Behandlungstage) zugrunde. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [47] bis zu 6 Zyklen verabreicht werden können. Folglich kann auch eine geringere Anzahl von Zyklen als Untergrenze zugrunde gelegt werden.

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Polatuzumab Vedotin [1] und von Tafasitamab [43] richtet sich nach dem Körpergewicht, während sich der Verbrauch von Bendamustin und Rituximab (siehe Fachinformation von Polatuzumab Vedotin [1]) sowie von Pixantron [47] nach der Körperoberfläche richtet. Für seine Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [48] sowie die Dubois-Formel zugrunde. Der pU gibt den Verbrauch an Durchstechflaschen dieser Wirkstoffe pro Behandlungstag korrekt an.

Für Lenalidomid geht der pU in der Kombinationstherapie entsprechend der Fachinformation von Tafasitamab [43] von einem Verbrauch von 25 mg pro Behandlungstag aus.

Für Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel geht der pU in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [44-46] davon aus, dass im Rahmen der Therapie jeweils 1 Infusionsdispersion verbraucht wird.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab, Tafasitamab, Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Pixantron geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wieder.

Bei den CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich dabei jeweils um den Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer. Gemäß der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2024 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [49] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass krankenhausespezifische NUB-Entgelte für die Kosten der hier genannten CAR-T-Zelltherapien vereinbart werden können.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lenalidomid sind überschätzt, weil er keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags veranschlagt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt mit Bezug auf die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ausschließlich Kosten für die Chemotherapien zur Lymphozytendepletion (LDC), die vor der Anwendung der CAR-T-Zelltherapien (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel) erforderlich sind [44-46].

Für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC ist es nachvollziehbar, dass der pU diese Kosten ansetzt. Die Chemotherapie erfolgt jeweils an 3 Tagen mit Cyclophosphamid und Fludarabin in unterschiedlichen Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche [44-46]. Für die Verbrauchsberechnung legt der pU, wie bereits im Abschnitt II 2.2 beschrieben, die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [48] zugrunde. Der pU geht in seiner Berechnung je Wirkstoff vom korrekten Verbrauch in mg – unter Mitberücksichtigung des Verwurfs – aus. Die Angaben zu den Packungskosten nach Abzug von Rabatten entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023. Die berechneten Arzneimittelkosten für die Chemotherapie zur LDC im Rahmen der Therapie mit Tisagenlecleucel sind plausibel. Die entsprechenden Arzneimittelkosten bei der Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel sind in der Größenordnung plausibel (Unterschätzung bei Fludarabin wegen Kombination der Präparate unterschiedlicher Hersteller sowie Überschätzung bei Cyclophosphamid, weil ein wirtschaftlicheres Präparat [Packung mit 6 Durchstechflaschen à 500 mg] verfügbar ist als das vom pU angesetzte Präparat [Packung mit 1 Durchstechflasche à 1000 mg]). Die Arzneimittelkosten der LDC bei Lisocabtagen maraleucel sind unterschätzt (Unterschätzung bei Fludarabin wegen Kombination der Präparate unterschiedlicher Hersteller, während die Angabe für Cyclophosphamid plausibel ist).

Es ist anzumerken, dass bei allen betrachteten Arzneimitteltherapien Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden können, die sich aus den Fachinformationen ergeben. Exemplarisch können hier die Prämedikationen auf Grundlage

der Fachinformationen von Polatuzumab Vedotin bzw. Rituximab [1,50] sowie von Tafasitamab [43] oder für das Screening auf Hepatitis B, Hepatitis C oder das humane Immundefizienzvirus vor der Entnahme der Zellen für die CAR-T-Zelltherapien [44-46] genannt werden. Ebenso setzt der pU keine Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab für die Infusionstherapien an.

Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass im Rahmen der stationären Gabe der CAR-T-Zelltherapien (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel) abweichende Kosten anfallen können, die in Form einer pauschalierten Vergütung jeweils über Erlöse aus diagnosebezogenen Fallgruppen (Diagnosis Related Groups [DRG]) abgerechnet werden. Hierunter fallen z. B. auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Zusätzlich kann für alle 3 Wirkstoffe zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) jeweils ein krankenhausindividuell zu vereinbarendes Entgelt (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2024-220 [51]) für den Zusatzaufwand, der bei Behandlung mit Gabe von CAR-T-Zellen entsteht, vereinbart werden.

Für Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab, Tafasitamab, Pixantron, sowie für die vor den CAR-T-Zelltherapien ambulant durchgeführten Chemotherapien zur Lymphozyten-depletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid veranschlagt der pU Kosten gemäß Hilfstaxe auf Grundlage eines Zuschlags von 100 € je Zubereitung. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [52,53].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Zu den Arzneimittelkosten der Einzelwirkstoffe ergeben sich die folgenden Bewertungen:

- Die Angaben für Polatuzumab Vedotin und Rituximab sind plausibel. Die Angabe für Bendamustin ist hingegen unterschätzt. Der vom pU ausgewiesene Betrag (6094,05 €) lässt sich auf Grundlage des Dossiers nicht exakt reproduzieren. Vermutlich kombiniert der pU jedoch Präparate verschiedener Hersteller miteinander. Bei durchgängiger Berechnung mit dem Präparat von nur 1 Hersteller ergeben sich höhere Arzneimittelkosten von Bendamustin.
- Die ausgewiesenen Arzneimittelkosten von Tafasitamab sind plausibel. Die Angabe zu Lenalidomid ist geringfügig überschätzt, weil der pU dafür keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags ansetzt (siehe Abschnitt II 2.3).
- Die Angaben zu den Arzneimittelkosten (Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) entsprechend der Lauer-Taxe sind für Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und

Lisocabtagen maraleucel plausibel. Es können jedoch davon abweichende NUB-Entgelte krankenhausindividuell vereinbart werden.

- Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten von Pixantron stellen eine plausible Obergrenze dar. Unter der Annahme einer geringeren Anzahl an Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) ließe sich jedoch zusätzlich eine Untergrenze berechnen.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Polatuzumab Vedotin	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	61 470,36	0	600,00	62 070,36	Die Arzneimittelkosten von Polatuzumab Vedotin und Rituximab sind plausibel. Die Angabe zu Bendamustin ist unterschätzt, weil der pU vermutlich bei der Berechnung Präparate verschiedener Hersteller miteinander kombiniert. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [52,53].
+ Bendamustin		6094,05	0	1200,00	7294,05	
+ Rituximab		15 946,26	0	600,00	16 546,26	
Zweckmäßige Vergleichstherapien						
Tafasitamab ^b	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 1)	97 585,95	0	3300,00	100 885,95	Die Arzneimittelkosten von Tafasitamab sind plausibel. Die entsprechende Angabe zu Lenalidomid ist geringfügig überschätzt, weil der pU dafür keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags ansetzt. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [52,53].
+ Lenalidomid ^b		461,28	0	0	461,28	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tisagenlecleucel oder	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	239 000	394,23	600,00	239 994,23	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten entsprechend der Lauer-Taxe sind für Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel plausibel. Es können jedoch davon abweichende NUB-Entgelte krankenhausesindividuell vereinbart werden. Die Kosten der Chemotherapien (Cyclophosphamid und Fludarabin) zur LDC, die der pU als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, sind unter der Annahme einer ambulanten Verabreichung
Axicabtagen-Ciloleucel oder		272 000	711,41	600,00	273 311,41	<ul style="list-style-type: none"> ▪ für Tisagenlecleucel plausibel ▪ für Axicabtagen-Ciloleucel in der Größenordnung plausibel und ▪ für Lisocabtagen maraleucel unterschätzt. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Lisocabtagen maraleucel		345 000	686,80	600,00	346 286,80	Die Kosten gemäß Hilfstaxe, die sich ebenfalls auf die Chemotherapien zur LDC beziehen, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [52,53]. Im Rahmen der stationären Gabe fallen abweichende Kosten für die 3 Therapien an.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 3)	–					Die Arzneimittelkosten von Tafasitamab sind plausibel. Die entsprechende Angabe zu Lenalidomid ist geringfügig überschätzt, weil der pU dafür keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags ansetzt. Die Arzneimittelkosten zu Pixantron stellen eine plausible Obergrenze für diese Therapieoption dar. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [52,53]. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten der Bestrahlung.
Tafasitamab		97 585,95	0	3300,00	100 885,95		
+ Lenalidomid,		461,28	0	0	461,28		
Monotherapie Pixantron und		33 457,68	0	1800,00	35 257,68		
Bestrahlung		keine Angabe					
<p>a. Angaben des pU b. Patientinnen und Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten. CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Lymphozytendepletion; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; PET: Positronenemissionstomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>							

II 2.7 Versorgungsanteile

Dem pU zufolge können keine verlässlichen Angaben zu Versorgungsanteilen gemacht werden, da die Wahl der Therapie unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren wie der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapien, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes erfolge. Für Kontraindikationen lägen zudem keine verlässlichen Angaben zu Häufigkeiten vor.

Der pU geht davon aus, dass die Therapie mit Polatuzumab Vedotin überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Roche. Polivy [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Roche Pharma. Glofitamab (Columvi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/978/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/G23-17>.
4. Joinpoint Trend Analysis Software [online]. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten. Anfrage zur altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (ICD-10 C83.3) [online]. URL: <http://dx.doi.org/10.25646/9525>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2019 [Zugriff: 26.02.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf? blob=publicationFile>.
7. Daneels W, Roskamp M, Macq G 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* 2022; 12: 824704. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.824704>.
8. Kanas G, Ge W, Quek RGW et al. 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* 2021; 1-10. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>.
9. Smith A, Crouch S, Howell D et al. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma. *Cancer Epidemiol* 2015; 39(6): 1103-1112. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.015>.

10. Wästerlid T, Bicler JL, Brown PN et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1882-1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy184>.
11. Gisselbrecht C, van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 182(5): 633-643. <https://doi.org/10.1111/bjh.15412>.
12. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1363-1368. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133>.
13. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4184-4190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618>.
14. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3490-3496. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593>.
15. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(5): 544-551. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.0198>.
16. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(11): 1729-1736. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.036>.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
18. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung in 2022 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))) [online]. 2024 [Zugriff: 20.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6477/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))) [online]. 2024 [Zugriff: 20.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_TrG.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-66_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
23. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9(2): 105-116. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0).
24. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 525-533. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70122-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70122-0).
25. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [online]. 2022 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Lan_gversion_1.0.pdf.
26. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 842-858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.

27. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(1): 51-57. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.213>.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Glofitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10194/2024-02-01_AM-RL-XII_Glofitamab_D-963_TrG.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Glofitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6450/2024-02-01_AM-RL-XII_Glofitamab_D-963.pdf.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_BAnz.pdf.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6796/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_TrG.pdf.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid) [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5314/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_BAnz.pdf.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid) [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8325/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_TrG.pdf.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6260/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_D-936_BAnz.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 28.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9931/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_D-936_TrG.pdf.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Loncastuximab tesirin (DLBCL und HGBL); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-45_loncastuximab-tesirin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Polatuzumab Vedotin [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9402/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_ZD.pdf.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-01_polatuzumab-vedotin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Loncastuximab tesirin (DLBCL und HGBL); Addendum zum Auftrag A23-45 [online]. 2023 [Zugriff: 02.12.2023]. URL: https://doi.org/10.60584/G23-25_V1.1.

40. Hopfinger G, Rupp B, Greil R. Barriers to patient access of CAR T cell therapies in Austria. Memo - Magazine of European Medical Oncology 2023; 16(1): 79-90.

<https://doi.org/10.1007/s12254-022-00859-w>.

41. Vic S, Lemoine J, Armand P et al. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. Eur J Cancer 2022; 175: 246-253.

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.019>.

42. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? Blood 2022; 139(18): 2737-2746.

<https://doi.org/10.1182/blood.2022015789>.

43. Incyte Biosciences Distribution. Fachinformation MINJUVI [online]. 2023. URL:

<https://www.fachinfo.de/suche/fi/023487>.

44. Bristol-Myers-Squibb. Fachinformation BREYANZI (Lisocabtagen-Maraleucel) [online].

2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023659>.

45. Kite Pharma. Fachinformation Yescarta (Axicabtagen-Ciloleucel) [online]. 2023. URL:

<https://www.fachinfo.de/suche/fi/022184>.

46. Novartis Pharma. Fachinformation KYMRIA (Tisagenlecleucel). 2023.

47. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Pixuvri [online]. 2019. URL:

<https://www.fachinfo.de/suche/fi/014307>.

48. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online].

2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

49. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2024 [Zugriff:

01.02.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13626/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2024.pdf.

50. SANDOZ. Rixathon [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

51. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz; Pflegeerlöskatalog gemäß Paragraf 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz [online]. 2023 [Zugriff:

19.02.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13316/file/Fallpauschalenkatalog%202024_2023-11-20.pdf.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.

53. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.