



IQWiG-Berichte – Nr. 910

Polatuzumab Vedotin (diffuses großzelliges B-Zell- Lymphom) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-01
Version: 1.0
Stand: 11.05.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Polatuzumab Vedotin (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a
Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.01.2020

Interne Auftragsnummer

G20-01

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

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Christiane Balg
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Polatuzumab Vedotin, Lymphom – großzelliges – diffuses – B-Zell-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Polatuzumab Vedotin, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	13
3.2.1 Behandlungsdauer	13
3.2.2 Verbrauch	13
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile	14
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	15
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	16
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	16
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	16
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	16
4.4 Kosten der Therapie für die GKV.....	17
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
5 Literatur	18
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externer Sachverständiger)...	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	16
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	17

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CORAL	Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuse large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SZT	Stammzelltransplantation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen. Polatuzumab Vedotin ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst 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. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

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.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

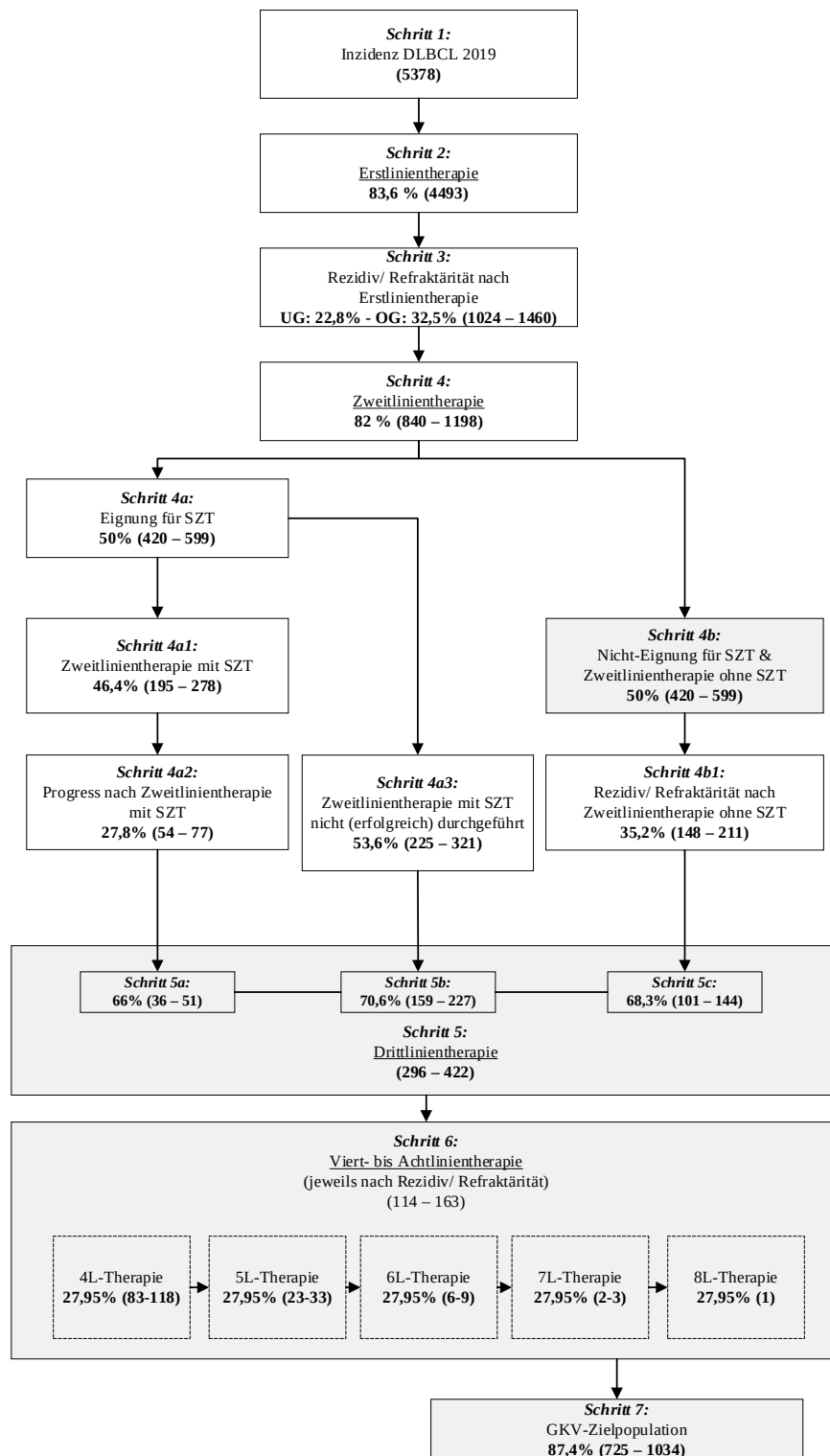
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des DLBCL nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach ist Polatuzumab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen, angezeigt.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten und orientiert sich dabei an der Therapiestruktur der Leitlinie der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) zum DLBCL [3]. Der pU geht von der Inzidenz aus und addiert die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf für die Zielpopulation infrage kommen. Die im Folgenden weiter unten beschriebene einzelnen Rechenschritte des pU sind in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.



Anzahlen der Patientinnen und Patienten jeweils in Klammern

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

1) Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL

Als Ausgangspunkt nimmt der pU die ihm vom ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) auf Anfrage zur Verfügung gestellten inzidenten Fallzahlen der Jahre 2010 bis 2014 von Frauen und Männern mit der Diagnose „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ Code C83.3 gemäß der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aus Deutschland [4]. Mittels Division dieser Fallzahlen durch die jeweiligen Bevölkerungszahlen der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes [5] der Jahre 2010 bis 2014 errechnet er die jeweiligen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) für diese Jahre. Der pU bildet den arithmetischen Mittelwert der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten der Jahre 2010 bis 2014 und schreibt ihn als konstante Rate für die Folgejahre fort. Durch die Multiplikation mit der Referenzpopulation des Jahres 2019, die er aus der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes auf Basis des Jahres 2015 (Variante 2-A G1-L1-W2015) [6] entnimmt, ermittelt er für das Jahr 2019 somit eine Anzahl von 5378 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL.

2) Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie

Die Berechnung des Patientenanteils, der mit einer Erstlinientherapie behandelt wird, basiert auf den Daten von 3 Kohortenstudien: einer Studie aus den USA mit 9333 Patientinnen und Patienten (Diagnosestellung DLBCL zwischen 2000 und 2007) [7], einer Studie aus Großbritannien mit 2137 Patientinnen und Patienten (Diagnosestellung DLBCL zwischen 2004 und 2012) [8] sowie einer Studie aus Schweden mit Registerdaten von 3905 Patientinnen und Patienten (Diagnosestellung DLBCL zwischen 2007 und 2013) [9].

Der Publikation von Wästerlid et al. (2019) ist zu entnehmen, dass das Vorliegen von Komorbiditäten, welche mit dem Alter zunehmen, assoziiert ist mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit auf Erhalt einer Therapie mit kurativer Intention [9]. Der pU nimmt daher 2 Gewichtungsschritte vor: Zunächst ermittelt der pU altersspezifische Therapieraten mit den Angaben der 3 Studien. Aus dem Zusatzdokument des pU [10] ist zu entnehmen, dass er die ermittelten Therapieraten anschließend auf die Altersgruppen der < und > 70-Jährigen aufteilt und einen Gesamtschätzer für beide Altersgruppen bildet, indem er die Raten mit dem Populationsumfang der jeweiligen Altersgruppen der entsprechenden Studien gewichtet. Im 2. Schritt erfolgt eine Gewichtung mit der Altersverteilung der < und > 70-jährigen, neuerkrankten Patientinnen und Patienten der übergeordneten Diagnosekategorie ICD-10 Code C83 (nicht-follikuläres Lymphom). Der pU schätzt abschließend eine Therapierate für die Erstlinientherapie von 83,6 % und eine Anzahl von 4493 Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die mit einer Erstlinientherapie mit kurativer Absicht behandelt werden.

3) Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach Erstlinientherapie

In diesem Schritt ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstlinientherapie refraktär ist oder im Zeitverlauf rezidiert. Dazu verwendet er 2 Progressionsraten aus unterschiedlichen Quellen.

Ermittlung der Progressionsrate als Untergrenze

Die Progressionsrate für das Betrachtungsjahr 2019, die der pU als Untergrenze ansetzt, schätzt er im vorgelegten Zusatzdokument [10] anhand von Kaplan-Meier-Kurven mit Angaben zum Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreiem Überleben (PFS) aus 3 randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) von Pfreundschuh et al. (2011), Coiffier et al. (2002), Coiffier et al. (2010) [11-13] und einer retrospektiven Registerstudie von Gobba et al. (2018) [14] ab. Der pU gibt an, dass er zunächst die Differenzfunktion (OS – PFS) bestimmt und diese dann mit einer Exponentialfunktion angepasst hat. Über einen Zeitraum von 10 Jahren bestimmt er somit kumulativ für das Jahr 2019 als Untergrenze einen Anteil von 22,8 % der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung eine Refraktärität oder ein Rezidiv nach Erstlinientherapie entwickelt.

Ermittlung der Progressionsrate als Obergrenze

Die Ermittlung der Progressionsraten für die Obergrenze basiert auf 2 Quellen. Laut pU gibt die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft European Society for Medical Oncology (ESMO) (2015) an, dass 30 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach der Primärtherapie ein Rezidiv aufweisen oder refraktär sind [15]. Aus einem Review von Li et al. (2018) entnimmt der pU eine Anteilsspanne von 30 % bis 40 %. [16]. Anschließend bestimmt er den Mittelwert aus der Spanne von Li et al. und mittelt ihn mit dem Anteilswert der ESMO-Leitlinie. Somit berechnet er als Obergrenze einen Anteil von 32,5 % der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung eine Refraktärität oder ein Rezidiv nach Erstlinientherapie entwickeln.

Insgesamt ergibt sich in diesem Schritt eine Spanne mit einer Anzahl von 1024 bis 1460 Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer DLBCL nach Erstlinientherapie.

4) Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie

Einem Review von Gisselbrecht et al. (2018) [17] zum Management von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL ist zu entnehmen, dass die meisten Rezidive innerhalb einer zweijährigen Nachsorge entdeckt werden. Für die Berechnung der Therapierate in der Zweitlinie zieht der pU daher wieder die Studien aus Berechnungsschritt 2 [7-9] heran und ermittelt neue gewichtete Anteile für die < und > 70-Jährigen, indem er alle Altersgruppen jeweils um 2 Jahre älter ansetzt [10]. Somit schätzt er einen Anteil von 82 %. Dies entspricht einer Spanne mit einer Anzahl von 840 bis 1198 Patientinnen und Patienten, die insgesamt eine Zweitlinientherapie erhalten.

4a) Patientinnen und Patienten, die für eine SZT geeignet sind

Dem Review von Gisselbrecht et al. (2018) [17] entnimmt der pU die Aussage, dass ein Anteil von 50 % aller Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL für eine SZT geeignet ist. Dies entspricht für diesen Herleitungsschritt eine Anzahl von 420 bis 599 Patientinnen und Patienten.

4a1) Patientinnen und Patienten mit SZT in der Zweitlinientherapie

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich transplantiert werden, bildet der pU mit den Angaben aus 3 RCTs und insgesamt 1451 Teilnehmerinnen und Teilnehmern einen Durchschnittswert. Die Studienpopulationen erhielten verschiedene Salvage-Therapieregime in der Zweitlinie sowie bei Ansprechen eine Hochdosismchemotherapie und autologe Stammzelltransplantation [18-20]. Demzufolge wurden 674 der 1451 (46,4 %) Teilnehmerinnen und Teilnehmer transplantiert. Angewendet auf die Zielpopulation führt dies zu einer Spanne mit einer Anzahl von 195 bis 278 Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinientherapie mit Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosismchemotherapie und Stammzelltransplantation behandelt werden.

4a2) Patientinnen und Patienten mit Progress nach Zweitlinientherapie mit SZT

Den Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach der Zweitlinientherapie mit SZT progrediert, ermittelt der pU analog dem methodischen Vorgehen aus Schritt 3 (*Ermittlung der Progressionsrate als Untergrenze*). Hierzu verwendet er die Angaben zum OS und PFS aus Kaplan-Meier-Kurven einer retrospektiven Studie von Martín et al. (2008) mit 163 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten [21].

Auf diese Weise schätzt er den kumulierten Anteil eines progredienten Verlaufs nach SZT in Zweitlinienbehandlung über 10 Jahre auf 27,8 %. Dies entspricht einer Spanne mit einer Anzahl von 54 bis 77 Patientinnen und Patienten, die nach einer der Zweitlinientherapie mit SZT progredieren.

4a3) Patientinnen und Patienten mit nicht oder nicht erfolgreich durchgeführter Zweitlinientherapie mit SZT

Wie in Schritt 4a1 beschrieben, erhalten 46,4 % der für eine SZT geeigneten Patientinnen und Patienten tatsächlich eine SZT. Dem pU zufolge wird folglich bei 53,6 % (100 % bis 46,4 %), also einer Anzahl von 225 bis 321 Patientinnen und Patienten, die SZT nicht oder nicht erfolgreich durchgeführt.

4b) Patientinnen und Patienten ohne SZT in der Zweitlinientherapie

Aus dem Review von Gisselbrecht et al. (2018) [17] (siehe auch Schritt 4a) kommen dem pU zufolge 50 % aller Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nicht für eine SZT infrage. Dies entspricht einer Anzahl von 420 bis 599 Patientinnen und Patienten. Der pU schlussfolgert implizit, dass alle Patientinnen und Patienten, die für eine SZT nicht infrage kommen, eine Zweitlinientherapie ohne SZT als Salvage-Therapie erhalten.

4b1) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität nach Zweitlinientherapie ohne SZT

Den Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach der Zweitlinientherapie ohne SZT eine Refraktärität oder ein Rezidiv entwickeln, ermittelt der pU analog dem methodischen Vorgehen aus Schritt 3 (*Ermittlung der Progressionsrate als Untergrenze*).

Hierzu verwendet er die Angaben zum progressionsfreien OS und PFS aus Kaplan-Meier-Kurven aus 3 Publikationen: einer retrospektiven multizentrischen Studie aus Italien mit 55 Patientinnen und Patienten von Arcari et al. (2016) [22] und 2 Phase-II-RCTs mit n Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem DLBCL von Mournier et al. (2013) und Wang et al. (2013) [23,24].

Somit ermittelt der pU einen kumulierten Anteil über 10 Jahre von 35,2 %. Dies entspricht einer Spanne mit einer Anzahl von 148 bis 211 Patientinnen und Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie ohne SZT ein Rezidiv oder eine Refraktärität erleiden.

5) Patientinnen und Patienten in der Drittlinientherapie

Insgesamt kommen nach dem Modell des pU aus 3 Therapiesträngen (siehe Schritte 4a2, 4a3 und 4b1) Patientinnen und Patienten für die Drittlinientherapie infrage. Der pU bestimmt für die 3 Patientengruppen jeweils eigene Therapieraten, deren Ermittlungen im Folgenden beschrieben werden.

5a)

Einer retrospektiven Kohortenstudie von Nagle et al. (2013), durchgeführt an der Universitätsklinik in Pennsylvania (USA) [25] mit Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach erfolgter SZT, entnimmt der pU Angaben zur Weiterbehandlung nach der Progression. Demzufolge wurden 37 (66 %) der 56 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiterbehandelt. Der pU setzt diesen Anteil als Therapierate für die transplantierten Patientinnen und Patienten mit Progress aus Schritt 4a2 an und errechnet somit eine Spanne mit einer Anzahl von 36 bis 51 Patientinnen und Patienten.

5b)

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach nicht oder nicht erfolgreich durchgeführter Zweitlinientherapie mit SZT eine Drittlinientherapie erhalten, zieht der pU eine Publikation von van den Neste et al. (2017) [26] heran. Diese stellt Ergebnisse der CORAL(Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma)-Studie, eines multizentrischen Phase-III-RCT dar. Aus der Publikation leitet der pU eine Therapierate von 70,6 % ab. Durch die Übertragung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Patientengruppe 4a3 ermittelt er eine Spanne mit einer Anzahl von 159 bis 227 Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten.

5c)

Als Anteil der Patientengruppe aus Schritt 4b1 (für eine SZT ungeeignet und deren Erkrankung nach einer Zweitlinientherapie ohne SZT refraktär ist oder rezidiert), die eine Drittlinienbehandlung erhält, setzt der pU den Mittelwert aus den beiden oben beschriebenen Therapieraten (Schritte 5a und 5b) $[(66 \% + 70,6 \%) / 2 = 68,3 \%]$ an. Dies ergibt eine Spanne mit einer Anzahl von 101 bis 144 Patientinnen und Patienten.

Insgesamt werden somit laut pU eine Anzahl von 296 bis 422 Patientinnen und Patienten in der Drittlinie behandelt.

6) Patientinnen und Patienten in der Viert- bis Achtlinientherapie

Einer Publikation von Wang et al. (2017) [27], welche eine Modellierung zur Annäherung von Behandlungskosten und Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose DLBCL unter anderem anhand von Registerdaten des britischen Haematological Malignancy Research Networks beschreibt, entnimmt der pU einen Anteil von 18,4 % der Patientinnen und Patienten, die aus der zweiten Therapielinie kommend anschließend in der Drittlinientherapie behandelt wurden.

Zudem bestimmt der pU einen zusätzlichen Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Drittlinientherapie bezogen auf diejenigen mit einer Zweitlinientherapie mithilfe seiner bisherigen Herleitungsschritte in Höhe von 37,5 % [4].

Anschließend bildet er einen Mittelwert (27,95 %) und verwendet diesen jeweils als Therapierate für die folgenden Therapielinien (Viert- bis Achtlinientherapie). Somit schätzt er insgesamt eine Anzahl von 114 bis 163 Patientinnen und Patienten, die in der Viert- bis Achtlinientherapie behandelt werden und einen weiteren Teil der Zielpopulation darstellen.

7) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Basierend auf dem gewählten Inzidenzansatz sowie der Summe der geschätzten Anzahlen aus Schritt 4b (420 bis 599 Patientinnen und Patienten), Schritt 5 (296 bis 422 Patientinnen und Patienten) und Schritt 6 (114 bis 164 Patientinnen und Patienten) und einem berechneten GKV-Anteil von 87,4 % [6,28] berechnet der pU eine Spanne mit einer Anzahl von 725 bis 1034 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019 in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die generelle Methodik des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist nachvollziehbar. Einige Schritte sind jedoch rechnerisch nicht nachvollziehbar. Außerdem werden etliche Publikationen zur Ermittlung von Anteilswerten herangezogen, aus denen sich Unsicherheit bzgl. der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ergeben. Zudem bestehen methodische Mängel bei der Gewinnung einiger Anteilswerte. Die maßgeblichen Gründe dafür werden im Folgenden erläutert:

Zu Schritt 2)

Es ist nicht nachvollziehbar, wie der pU die altersgruppenspezifischen Therapieanteile aus den Publikationen von Wästerlid et al. (2018) [9] und Hamlin et al. (2104) [7] bestimmt. Zudem liefert der pU keine Quellen, die belegen würden, ob die Altersverteilung des DLBCL und des nicht-follikulären Lymphoms, mit deren Anzahl der pU eine Gewichtung vornimmt, einander entsprechen. Dies führt insgesamt zu einer Unsicherheit der ermittelten Therapierate.

Zu Schritt 3)***Zur Ermittlung der Progressionsrate als Untergrenze***

Die Herangehensweise zur Ermittlung der Progressionsrate als Untergrenze ist rechnerisch und methodisch nicht in allen Teilschritten nachvollziehbar.

In den Berechnungen des pU [10] ist nicht für jede Publikation eindeutig nachvollziehbar, ob die Werte zum OS und PFS aus den Kaplan-Meier-Kurven richtig übertragen worden sind. So geht aus den Angaben des vom pU vorgelegten Dokumentes [10] nicht hervor, wie die Werte aus den Kaplan-Meier-Kurven zum OS und PFS aus der Publikation von Pfreundschuh et al. (2011) [11] abgelesen worden sind. Weiterhin sind im Zusatzdokument des pU [10] die Werte der beiden Publikationen von Coiffier et al. (2002 und 2010) [12,13] zusammen ausgewertet worden. Eine Beschreibung dieser Herangehensweise erfolgt jedoch nicht. Schließlich fehlen Angaben zur herangezogenen Quelle von Gobba et al. (2018) [14] gänzlich. Auch die weiteren Rechenschritte, die der pU vornimmt, um die Progressionsrate für das Jahr 2019 zu bestimmen, sind nicht nachvollziehbar und folglich nicht bewertbar.

Zur Ermittlung der Progressionsrate als Obergrenze

Wie in einer vorherigen Bewertung des IQWiG zu Tisagenlecleucel (G18-10) [29] bereits beschrieben, ist der aus der ESMO-Leitlinie nach Darstellung des pU zu entnehmende Anteilswert Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Erstlinientherapie in Höhe von 30 % mit Unsicherheit behaftet. Bei genauer Betrachtung des Wortlauts ergibt sich, dass sich dieser Anteilswert nur Patientinnen und Patienten mit Rezidiv beziehen kann. Darüber hinaus lässt sich der Quelle nicht entnehmen, ob sich der Anteilswert explizit auf die Erstlinientherapie bezieht und auf welche epidemiologischen Daten er sich grundsätzlich stützt. Zudem ermittelt der pU hier einen Mittelwert., Da er jedoch in diesem Schritt den Anteilswert für die Obergrenze bestimmen möchte, wäre das Ansetzen des höchsten Wertes von 40 % geeigneter. Die errechnete Progressionsrate ist somit mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4)

Der pU berücksichtigt zwar eine Alterung von 2 Jahren bei allen Patientengruppen, dennoch beziehen sich die in 2 der 3 verwendeten Studien angegebenen Anteile explizit auf die Erstlinientherapie und nicht auf die Zweitlinientherapie. Insofern ist die Verwendung derselben Quellen wie aus Schritt 2 an dieser Stelle nicht geeignet. Die hier verwendete Therapierate ist somit mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4a und b)

Die aus dem Review von Gisselbrecht et al. (2018) [17] entnommenen Anteile von Patientinnen und Patienten, die jeweils für eine SZT infrage bzw. nicht infrage kommen (jeweils 50 %) sind mit Unsicherheit behaftet. Der verwendeten Publikation ist nicht zu entnehmen, auf welche klinisch-epidemiologischen Daten sich diese Anteile stützen. Zudem gehen der Quelle zufolge unter anderem hohes Alter und Komorbidität hier als Parameter in die Beurteilung der Eignung

bzw. Nicht-Eignung für eine SZT ein. Da sowohl im Hinblick auf die individuelle Eignung für eine SZT als auch unter anderem im Herleitungsschritt 4 das Alter und die Komorbidität wichtige Entscheidungskriterien bilden, führt die wiederholte Berücksichtigung dieser Kriterien zu einer weiteren Unsicherheit.

Zu Schritt 4a2 und 4b1)

Aus denselben Gründen wie bei der Bewertung zu Schritt 3 (*Zur Ermittlung der Progressionsrate als Untergrenze*) beschrieben, ist auch hier die Herangehensweise zur Ermittlung der Progressionsrate rechnerisch und methodisch nicht in allen Teilschritten nachvollziehbar und somit nicht bewertbar. Zudem verwendet der pU in Schritt 4a2 die Angaben zum OS und PFS aus Kaplan-Meier-Kurven von Martín et al. (2008) [21] von allen 163 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und nicht nur von denen, die eine SZT erhalten haben.

Zu Schritt 5b)

Die Ermittlung der Therapierate aus der Publikation von van Neste et al. (2017) ist nicht nachvollziehbar und somit nicht bewertbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Therapierate aus dieser Publikation fraglich, da die untersuchte Population der Studie nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten beruht, die nicht transplantiert wurden.

Zu Schritt 5c)

Es ist fraglich, ob die Verwendung der beiden Therapieraten aus Schritt 5a und b5b grundsätzlich für die Ermittlung der Patientinnen und Patienten in Schritt c5c geeignet ist. Es handelt sich um einen nicht vergleichbaren Therapiestrang (für SZT geeignete Patientinnen und Patienten), aus dem die zugrunde gelegten Anteile ermittelt wurden. Die Ermittlung dieser Therapierate in Schritt 5c ist nicht nachvollziehbar und deshalb nicht bewertbar.

Zu Schritt 6)

Die Ermittlung der Therapieraten der Viert- bis Achtlinientherapie (jeweils 27,95 %) ist rechnerisch in Teilen nicht nachvollziehbar. Aus dem Dossier sowie dem vom pU vorgelegten Dokument [10] geht nicht hervor, wie der Anteil von 37,5 %, der in einem weiteren Schritt mit dem Anteil aus der Publikation von Li et al. (2018) gemittelt wird, errechnet wurde.

Die Annahme, dass die Therapieraten der Viert- bis Achtlinientherapie jeweils gleichbleibend 27,95 % betragen, begründet der pU nicht. Darüber hinaus findet sich in Modul 3 des Dossiers keine Begründung für die Anzahl der angesetzten Therapielinien.

Gesamtbewertung

Nahezu alle ermittelten Anteilswerte, die maßgeblich für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind, sind entweder aufgrund ihrer Herleitung mit Unsicherheit behaftet oder ihre Herleitung konnte nicht nachvollzogen werden.

Zudem ist die Berechnung einer Therapierate in den Herleitungsschritten, die jeweils zu der Zielpopulation führen (Schritt 4b, Schritt 5 und Schritt 6) lediglich als Untergrenze anzusehen. In diesen Schritten wäre zusätzlich für die Bestimmung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine Therapierate von 100 % für eine Obergrenze anzusetzen unter der Annahme, dass grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten mit einem Progress für die zu bewertende Therapie infrage kommen. Das Fehlen der Angabe von Obergrenzen für die Therapieraten in diesen Schritten ist folglich kritisch zu sehen und führt zu einer Unterschätzung der Obergrenze der Zielpopulation.

Insgesamt ist trotz der Unsicherheiten von einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation insbesondere bei der Obergrenze auszugehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer bis zum Jahr 2024 stabilen Inzidenzrate des DLBCL aus. Hierfür schreibt er die mittlere Inzidenzrate der Jahre 2010 bis 2014 konstant fort (siehe Vorgehen aus Berechnungsschritt 1) in Abschnitt 3.1.2 und multipliziert sie mit der deutschen Wohnbevölkerung, gebildet aus den Prognosen der Bevölkerungsvorausberechnung auf Basis des Jahres 2015 (Variante 2-A G1-L1-W2015) des Statistischen Bundesamtes der Jahre 2015 bis 2024 [10,30].

3.2 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.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin von einer Behandlungsdauer von 6 Zyklen à 21 Tagen aus. Diese Angaben entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Polatuzumab Vedotin mit Rituximab und Bendamustin sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [2].

Der Verbrauch von Polatuzumab Vedotin richtet sich nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [30] zugrunde. Die Verbräuche von Rituximab sowie Bendamustin richten sich jeweils nach der Körperoberfläche der Patientinnen und Patienten. Hier legt der pU jeweils eine Körperoberfläche von 1,90 m² zugrunde, die er anhand der durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [30] sowie der Du-Bois-Formel ermittelt.

Für Bendamustin sind somit durchschnittlich 171 mg pro Behandlungstag und Patientin und Patient zu verabreichen. Der pU setzt für seine Berechnungen 1 Infusionsflasche mit 100 mg und 3 Infusionsflaschen mit 25 mg Wirkstoff pro Gabe an. Für die gesamte Behandlungsdauer verwendet er Packungen, die jeweils 5 Flaschen mit 100 mg und mit 25 mg beinhalten. Nach 6 Zyklen entsteht dadurch ein Verwurf, den der pU nicht berücksichtigt. Die Lauer-Taxe listet Einzelpackungen mit 180 mg Bendamustin pro Infusionsflasche, die wirtschaftlicher und zweckmäßiger sind.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt die Stände der Lauer-Taxe vom 15.01.2020 für Rituximab sowie Bendamustin und für Polatuzumab Vedotin den korrekten Stand der erstmaligen Listung vom 15.02.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen führt der pU nicht auf. Es entstehen jedoch Kosten für die Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum [2] [31,32] sowie für die Testung auf das Hepatitis-B-Virus (insbesondere die Bestimmung des Oberflächenantigenstatus oder des Hepatitis-B Antikörper-Status) [31,32].

Der pU berücksichtigt für Polatuzumab Vedotin, Rituximab und Bendamustin korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Nach Addition der Angaben des pU in Modul 3 werden für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 109 498,05 € ausgewiesen. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. In den Arzneimittelkosten ist nicht der Verwurf der angesetzten Packungsgrößen von Bendamustin enthalten. Zudem stehen wirtschaftlichere und zweckmäßigere Packungen zur Verfügung. Insgesamt sind die Arzneimittelkosten unterschätzt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von Polatuzumab Vedotin gemäß der Fachinformation dar [2]. Aufgrund fehlender verlässlicher Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen und fehlender Untersuchung zu Patientenpräferenzen in der Zulassungsstudie macht der pU keine quantitativen Angaben zu entsprechenden Versorgungsanteilen. Therapieabbrüche werden vom pU nicht berücksichtigt, da auch Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch Polatuzumab Vedotin zumindest zeitweise erhalten haben. Laut pU erfolgt die Therapie mit Polatuzumab Vedotin überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Viele ermittelte Anteilswerte, die ausschlaggebend für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind, sind mit Unsicherheit behaftet oder nicht nachvollziehbar. Zudem ist das Fehlen der Angabe von Obergrenzen bei den für die Ermittlung der Zielpopulation maßgeblichen Therapieraten kritisch zu sehen. Insgesamt ist trotz der Unsicherheiten von einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation insbesondere bei der Obergrenze auszugehen.

Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind korrekt. Hingegen fehlen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Polatuzumab Vedotin wird angewendet zur Behandlung von erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Polatuzumab Vedotin + Rituximab + Bendamustin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen	725–1034	Viele ermittelte Anteilswerte, die ausschlaggebend für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind, sind mit Unsicherheit behaftet oder nicht nachvollziehbar. Zudem ist das Fehlen der Angabe von Obergrenzen bei den für die Ermittlung der Zielpopulation maßgeblichen Therapieraten kritisch zu sehen. Insgesamt ist trotz der Unsicherheiten von einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation insbesondere bei der Obergrenze auszugehen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^a	Kommentar
Polatuzumab Vedotin + Rituximab + Bendamustin	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen	109 498,05 € ^b	Die Arzneimittellkosten sind unterschätzt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind korrekt. Hingegen fehlen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittellkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. b. Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten durch Addition der Angaben des pU in Modul 3 A des Dossiers. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittellkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Roche Pharma. Fachinformation POLIVY. 2020.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie [online]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Anfrage zur Inzidenz des DLBCL.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsfortschreibung: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. 2019. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=27855829&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=27855852.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015. 2017. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=F1AD1CB33CEB7C0110CEDDF0188081D4.GO_1_1?operation=begriffsRecherche&suchanweisung_language=de&suchanweisung=Bev%C3%B6lkerungsprognose.
7. Hamlin PA, Satram-Hoang S, Reyes C, Hoang KQ, Guduru SR, Skettino S. Treatment patterns and comparative effectiveness in elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncologist* 2014; 19(12): 1249-1257.
8. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma. *Cancer Epidemiol* 2015; 39(6): 1103-1112.
9. Wästerlid T, Mohammadi M, Smedby KE, Glimelius I, Jerkeman M, Bottai M et al. Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *J Intern Med* 2019; 285(4): 455-468.
10. Roche Pharma. Technisches Dokument. 2019.
11. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trněný M, Shepherd L et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12(11): 1013-1022.
12. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 235-242.

13. Coiffier B, Thieblemont C, Van den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients. *Blood* 2010; 116(12): 2040-2045.
14. Gobba S, Moccia AA, Gulden-Sala W, Conconi A, Diem S, Cascione L et al. Outcome of patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with "standard" immunochemotherapy. *Hematol Oncol* 2018; 36(1): 84-92.
15. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack AS, Meignan M, López-Guillermo A et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5): v116-v125.
16. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila)* 2018; 50(1): 74-87.
17. 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.
18. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trněný M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4184-4190.
19. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3490-3496.
20. Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, Kuliczowski K et al. Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(5): 544-551.
21. Martín A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2008; 93(12): 1829-1836.
22. Arcari A, Chiappella A, Spina M, Zanlari L, Bernuzzi P, Valenti V et al. Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(8): 1823-1830.
23. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R-O et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy: a phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013; 98(11): 1726-1731.
24. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma. *Leukemia* 2013; 27(9): 1902-1909.

25. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013; 88(10): 890-894.
26. Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill DS, Linch D, Trněný M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(2): 216-221.
27. Wang HI, Smith A, Aas E, Roman E, Crouch S, Burton C et al. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Eur J Health Econ* 2017; 18(2): 255-267.
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2018. 2019.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-ZellLymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G18-10 [online]. 13.12.2018 [Zugriff: 17.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 690). URL: https://www.iqwig.de/download/G18-10_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
30. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit. 2017.
31. Mundipharma. Truxima 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 27.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Mundipharma. Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 27.02.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externer Sachverständiger)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / 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 „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	Nein	Nein / Nein	Nein / Nein	Nein / Nein	Ja	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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