

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

Addendum zum Projekt A23-140

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

ADDENDUM

Projekt: G24-09

Version: 1.0

Stand: 31.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1802

DOI: 10.60584/G24-09

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL) – Addendum zum Projekt A23-140

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.05.2024

Interne Projektnummer

G24-09

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/G24-09>

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); Addendum zum Projekt A23-140 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/G24-09>.

Schlagwörter

Polatuzumab Vedotin, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christopher Kunigkeit
- Reza Fathollah-Nejad
- Sarah Mostardt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	12
3 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anteilsspannen für die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 2 und 3	3
Tabelle 2: Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen und einem früheren Verfahren im Erkrankungsgebiet DLBCL	10
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.05.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-140 (Polatuzumab Vedotin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Polatuzumab Vedotin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.04.2024 [2] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Die Bewertung bezieht sich auf die in der Stellungnahme enthaltenen Spannen für die Anteilswerte zur Ermittlung der Patientenzahlen für die Patientengruppen der Fragestellungen 2 und 3.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im vorliegenden Verfahren zu Polatuzumab Vedotin umfasst die Zielpopulation gemäß Fachinformation [4] erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), für die eine hämatologische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom 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).

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Das vorliegende Addendum bezieht sich ausschließlich auf die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den für die Fragestellungen 2 und 3 relevanten Patientengruppen der GKV-Zielpopulation.

Im Dossier [3] finden sich zwar Angaben zur Anzahl Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (1350 bis 1784 Patientinnen und Patienten in der GKV). Der pU hat darin allerdings keine Angaben zur Aufteilung des Patientenkollektivs nach den Fragestellungen 2 und 3 gemacht (siehe Dossierbewertung [1]).

Mit seiner Stellungnahme [2] legt der pU entsprechende Anteilsspannen für die beiden Fragestellungen vor.

Beschreibung des Vorgehens

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anteilsspannen für die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 2 und 3 ist in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt und wird anschließend zunächst beschrieben und danach bewertet. Grundsätzlich trifft der pU die Annahme, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Stammzelltransplantation geeignet ist, auch eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt. Allerdings sei nicht für jede

Patientin bzw. jeden Patienten mit Eignung einer CAR-T-Zelltherapie auch eine Stammzelltransplantation geeignet.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anteilsspannen für die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 2 und 3

Schritt	Patientenpopulation mit DLBCL bzw. Vorgehen des pU	Anteil ^a [%]
1	a) Patientinnen und Patienten, für die in der Drittlinie eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist [5]	63
	b) Patientinnen und Patienten, die in der Drittlinie eine Stammzelltransplantation erhalten [6,7]	8,5–11
	c) Patientinnen und Patienten, für die eine Stammzelltransplantation geeignet ist und bei denen eine solche durchgeführt wird [8-10]	46,5
2	Patientinnen und Patienten, für die in der Drittlinie eine Stammzelltransplantation geeignet ist (8,5 % ÷ 46,5 % bzw. 11 % ÷ 46,5 %)	18,28–23,66
3	Patientinnen und Patienten für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (63 % – 23,66 % bzw. 63 % – 18,28 %)	39,34–44,72
4	Berechnung der Anteilsspanne für Fragestellung 2 durch Umrechnung der Spanne aus Schritt 3 (39,34 % ÷ [100 % – 23,66 %] bzw. 44,72 % ÷ [100 % – 18,28 %])	51,53–54,72
5	Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (100 % – 63 %)	37
6	Berechnung der Anteilsspanne für Fragestellung 3 durch Umrechnung des Anteils aus Schritt 5 (37 % ÷ [100 % – 18,28 %] bzw. 37 % ÷ [100 % – 23,66 %])	45,28–48,47
a. Angaben des pU. Bei den fett markierten Angaben handelt es sich um die vom pU für die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 2 und 3 ausgewiesenen Anteilsspannen. CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Schritt 1: Anteilswerte verschiedener Patientengruppen mit DLBCL in der Drittlinie

1a) Zunächst zieht der pU die Publikation von Hopfinger et al. (2023) [5] heran. Auf deren Grundlage geht er davon aus, dass für 63 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL in der Drittlinie eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist (Schritt 1a). Dieser Anteil beruht auf einer modellbasierten Schätzung unter Einbezug verschiedener Datenquellen. Darin wird von den Autoren eine Anzahl von DLBCL-Patientinnen und Patienten in Österreich berechnet, die im Jahr 2021 eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben. In den Berechnungsschritten wird ausgewiesen, dass von 89 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 systemischen Therapielinien für 56 Patientinnen und Patienten (ca. 63 %) eine CAR-T-Zelltherapie geeignet war. Die Schätzung der Anzahl mit Eignung einer CAR-T-Zelltherapie beruht auf einer anteiligen Angabe (ca. 10 % an der DLBCL-Inzidenz [5]) basierend auf Schätzungen aus Frankreich, den Niederlanden, Österreich, Spanien und Italien [11-13] und ausgehend von Kriterien aus Zulassungsstudien.

Der vom pU veranschlagte Anteil in Höhe von 63 % wurde erstmalig bereits im früheren Verfahren zu Loncastuximab tesirin angesetzt [14-16] und auch schon in der hier zugrunde liegenden Dossierbewertung zu Polatuzumab Vedotin erwähnt [1].

1b) Des Weiteren gibt der pU in Schritt 1 eine Anteilsspanne von 8,5 % bis 11 % für Patientinnen und Patienten mit DLBCL in der Drittlinie an, die in dieser Linie eine Stammzelltransplantation erhalten.

Die Untergrenze basiert auf einer retrospektiven Analyse einer Kohorte aus der COTA EHR-Datenbank, die elektronische Patientenakten aus 3 akademischen medizinischen Zentren und 4 Praxisstandorten aus den USA umfasst [6]. In der Analyse wurden 1218 Erwachsene mit DLBCL eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.08.2020 eine dokumentierte Behandlung aufwiesen. Es wurden Patientinnen und Patienten mit einer begonnenen Drittlinientherapie identifiziert und es erfolgte ein Ausschluss derjenigen mit initialer Diagnose vor dem 01.01.2014 sowie derjenigen mit einer Therapie mit Prüfpräparaten im Rahmen einer Studie. In der Publikation wird – bezogen auf die 212 verbliebenen Patientinnen und Patienten in der Drittlinientherapie – ein Anteil von 8,5 % (n = 18) mit einer erhaltenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation angegeben.

Die Obergrenze stammt aus einer weiteren retrospektiven Analyse einer Kohorte aus der IQVIA PharMetrics Plus-Routinedatenbank, die von den Autorinnen und Autoren als repräsentativ für die US-amerikanische Bevölkerung bezeichnet wird [7]. In der Analyse wurden Erwachsene mit inzidentem DLBCL (C83.3x gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD], 10. Revision, klinische Modifikation) in der Zeit vom 01.10.2015 bis 31.03.2020 identifiziert. Die Identifikation Erkrankter erfolgte auf Basis von mindestens 1 stationären oder 2 ambulanten DLBCL-Diagnosen im Abstand von mindestens 60 Tagen. Zur Einschränkung auf inzidente Fälle wurde eine kontinuierliche Erfassung in der Datenbank für mindestens 6 Monate vor der 1. dokumentierten Diagnose vorausgesetzt, um das Vorliegen vorheriger DLBCL-Diagnosen beobachten zu können. Ausgeschlossen wurden u. a. Patientinnen und Patienten mit DLBCL-Diagnose gemäß einer früheren Version der ICD. Die Analyse bezieht sich auf 145 Patientinnen und Patienten mit erhaltener Drittlinientherapie am oder nach dem 18.10.2017 (1. Zulassung einer CAR-T-Zelltherapie in den USA). Davon erhielten in der Drittlinie 16 (ca. 11 %) eine Stammzelltransplantation.

1c) Neben den vorherigen Anteilen verweist der pU auf einen Anteil in Höhe von 46,5 %, den er bereits in der Berechnung im Dossier (siehe Schritt 6a [1]) herangezogen hat. Dieser bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit erhaltener Stammzelltransplantation in der Zweitlinie unter denjenigen, für die eine solche Therapie in dieser Linie grundsätzlich geeignet ist. Der Anteil basiert auf 3 randomisierten kontrollierten Studien[8-10].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die in der Drittlinie eine Stammzelltransplantation geeignet ist

Im 2. Berechnungsschritt dividiert der pU die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit einer Stammzelltransplantation in der Drittlinie (1b) durch den zuvor erwähnten Anteil aus 1c. Damit nimmt er implizit an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Stammzelltransplantation unter denjenigen, für die eine solche Therapie grundsätzlich infrage kommt, in der Drittlinie ebenso hoch ausfällt wie in der Zweitlinie (d. h. 46,5 %).

Auf diese Weise schätzt der pU, dass in der Drittlinie für 18,28 % bis 23,66 % der Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation grundsätzlich infrage kommt.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt

Anschließend zieht der pU vom Anteil der Patientinnen und Patienten aus 1a, für die in der Drittlinie eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt, den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Stammzelltransplantation geeignet ist (Schritt 2), ab. Daraus resultiert eine Anteilsspanne von 39,34 % bis 44,72 %.

Schritt 4: Berechnung der Anteilsspanne für Fragestellung 2 durch Umrechnung der Spanne aus Schritt 3

In Schritt 4 berechnet der pU die Anteilsspanne für die Population der Fragestellung 2. Dazu setzt er die Grenzen der Spanne aus Schritt 3 ins Verhältnis zu dem von ihm geschätzten Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Stammzelltransplantation nicht geeignet ist. Letzterer ergibt sich aus der Differenz von 100 % und den Anteilen der Patientinnen und Patienten, für die eine Stammzelltransplantation geeignet ist, aus Schritt 2 in Höhe von 23,66 % bzw. 18,28 %. Diese Umrechnung scheint der pU vor dem Hintergrund durchzuführen, dass er im Dossier bereits eine Anzahl der Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie ausweist, für die eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (1350 bis 1784 Patientinnen und Patienten in der GKV) [1,3]. Darum berechnet er in der Stellungnahme Anteile, die eine Aufteilung der gesamten Patientenzahl ab der Drittlinientherapie aus dem Dossier nach den Fragestellungen 2 und 3 bedeuten.

Durch die beschriebene Umrechnung ermittelt der pU für die Patientinnen und Patienten der Population der Fragestellung 2 eine Anteilsspanne von 51,53 % bis 54,72 % ($39,34 \% \div [100 \% - 23,66 \%]$ bzw. $44,72 \% \div [100 \% - 18,28 \%]$).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Durch einen Umkehrschluss auf Grundlage des Anteils aus Schritt 1a geht der pU davon aus, dass 37 % der Patientinnen und Patienten in der Drittlinientherapie weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine Stammzelltransplantation infrage kommen.

Schritt 6: Berechnung der Anteilsspanne für Fragestellung 3 durch Umrechnung des Anteils aus Schritt 5

Analog zu seinem Vorgehen in Schritt 4 führt der pU abschließend auch eine Umrechnung des Anteilswertes aus Schritt 5 durch. Auf diese Weise berechnet er eine Anteilsspanne von 45,28 % bis 48,47 % für die Patientinnen und Patienten aus der Population der Fragestellung 3 ($37 \% \div [100 \% - 18,28 \%]$ bzw. $37 \% \div [100 \% - 23,66 \%]$).

Aufgrund seines Vorgehens ergänzen sich die Anteilswerte der Fragestellungen 2 und 3 (Schritte 4 und 6) in Summe zu 100 % (51,53 % + 48,47 % bzw. 54,72 % + 45,28 %).

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass aus seiner Sicht die Verteilung der Populationen zu den Fragestellungen 2 und 3 basierend auf den von ihm bestimmten Anteilsspannen erfolgen sollte. Er weist auf dieser Grundlage jedoch keine absoluten Anzahlen je Fragestellung aus. Bei der Übertragung der Anteilswerte sind verschiedene Vorgehensweisen möglich. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die beiden Anteilsspannen gegenseitig ergänzen (z. B. ergeben die Untergrenze von 51,53 % und die Obergrenze von 48,47 % in Summe 100 %).

Ausgehend von der Übertragung der Unter- und Obergrenze der Anteilswerte der Fragestellung 2 auf die entsprechenden Grenzen der Spanne der Patientenzahl aus dem Dossier (1350 bis 1784 Patientinnen und Patienten in der GKV) sowie der Übertragung der komplementären Anteilswerte der Fragestellung 3 ergeben sich z. B. – basierend auf den Angaben des pU – die folgenden Anzahlen:

- Fragestellung 2: 696 bis 976 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 3: 654 bis 808 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

Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anteilswerte ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegt jedoch eine Vielzahl an Unsicherheiten vor und die Eignung einiger der vom pU herangezogenen Quellen ist fraglich. Insgesamt sind die vom pU ermittelten Anteilswerte als unsicher anzusehen.

Nachfolgend werden zunächst die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung erläutert. Anschließend erfolgt eine aktualisierte Einordnung der vom pU berechneten Anzahl für die Fragestellungen 2 und 3 vor dem Hintergrund früherer Verfahren.

Generelle Unsicherheit aufgrund der veränderten Therapielandschaft und dem Fehlen einheitlicher Eignungskriterien

Mit Blick auf die zu ermittelnden Anteile der Patientinnen und Patienten in den Populationen der Fragestellungen 2 und 3 ergibt sich generell Unsicherheit aufgrund der veränderten Therapielandschaft im Erkrankungsgebiet des DLBCL. Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass inzwischen in der Zweitlinie CAR-T-Zelltherapien (Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel) einen großen Stellenwert haben (z. B. entsprechend der Ausführungen der Kliniker in der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Verfahren [17]). CAR-T-Zelltherapien werden – sowohl gemäß der S3-Leitlinie zum DLBCL [18] als auch den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [19] – in der Zweitlinie insbesondere bei Frührezidiven empfohlen. Frührezidive machen unter Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach der Erstlinie einen hohen Anteil aus (siehe frühere Berechnungen zu Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel: Annahme von 71 % bis 75 % [20,21]). Unter anderem vor dem Hintergrund, dass nach erhaltener CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie und anschließendem Rezidiv bzw. refraktärer Erkrankung keine CAR-T-Zelltherapien in der Drittlinie angezeigt sind [18,19], könnte sich der zunehmende Stellenwert der CAR-T-Zelltherapien in der Zweitlinie auch auf die Anteile der Patientinnen und Patienten auswirken, die ab der Drittlinie für eine solche Therapie infrage kommen. Dieser unberücksichtigte Aspekt führt angesichts der vom pU zur Anteilsberechnung herangezogenen Daten zu Unsicherheit.

Außerdem ist anzumerken, dass die vorliegende Berechnung der Patientenzahlen aus dem Dossier [1,3], ebenso wie andere bisherige Berechnungen im Erkrankungsgebiet DLBCL (siehe z. B. frühere Berechnungen aus Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel oder Polatuzumab Vedotin [22,23]), von einem Therapiealgorithmus ausgeht, der in der Zweitlinientherapie eine Differenzierung nach der Eignung einer Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation beinhaltet. Es liegen jedoch Hinweise vor, dass inzwischen in der Zweitlinie vorgelagert eine Differenzierung nach der Eignung einer CAR-T-Zelltherapie erfolgt [17,19]. Es ist fraglich, wie sich die Berücksichtigung der veränderten Therapielandschaft auf die berechneten Patientenzahlen im Erkrankungsgebiet DLBCL auswirkt.

Des Weiteren existieren, wie bereits in der Dossierbewertung ausgeführt [1], zurzeit weder einheitliche Kriterien für die Eignung einer Hochdosistherapie (und Stammzelltransplantation) noch für die Eignung einer CAR-T-Zelltherapie [18]. Die Kriterien zur Wahl der Strategien zur Therapie des ≥ 2 . Rezidivs eines DLBCL sind vielfältig und müssen im individuellen Fall abgewogen werden [18]. Den Empfehlungen der DGHO zufolge sollte die Eignung der CAR-T-Zelltherapie kontext- und produktspezifisch evaluiert werden [19]. Angesichts dieser Aspekte geht die Differenzierung der Patientengruppen der Fragestellungen 2 und 3 derzeit generell mit Unsicherheit einher.

Zu Schritt 1: Anteilswerte verschiedener Patientengruppen mit DLBCL in der Drittlinie

Der Anteilswert in Höhe von 63 % für die Eignung einer CAR-T-Zelltherapie ist mit Unsicherheit behaftet. In der zugrunde liegenden Modellrechnung [5] wurde z. B. für die Schätzung der 89 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 systemischen Therapielinien unter anderem auf die Berechnung der GKV-Zielpopulation aus einem früheren Verfahren zu Tisagenlecleucel zurückgegriffen. In der zugehörigen Bewertung [24] wurde die Anzahl der erwähnten Patientengruppe als mit Unsicherheit behaftet und tendenziell unterschätzt bewertet, was sich auch auf die Aussagekraft des Anteilswertes aus Hopfinger et al. [5] auswirkt. Außerdem ist unklar, inwiefern die Kriterien aus Zulassungsstudien die Eignungskriterien einer CAR-T-Zelltherapie im Versorgungsalltag in Deutschland widerspiegeln (siehe dazu auch den Abschnitt oben zur generellen Unsicherheit).

Auch mit Blick auf die beiden vom pU herangezogenen US-amerikanischen retrospektiven Analysen [6,7] für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Stammzelltransplantation in der Drittlinie (siehe 1b) ergeben sich Unsicherheiten. Die für die Untergrenze (8,5 %) herangezogene Analyse auf Basis der COTA EHR-Datenbank [6] bezieht sich auf Daten aus lediglich 3 akademischen medizinischen Zentren und 4 Praxisstandorten überwiegend aus dem Nordosten der USA. Demnach ist die Generalisierbarkeit des Anteilswertes unklar, worauf die Autorinnen und Autoren der Publikation auch selbst aufmerksam machen [6]. In der Analyse, auf der die Obergrenze (11 %) beruht [7], wird unter anderem darauf hingewiesen, dass die Anzahl Betroffener mit erhaltener Drittlinientherapie aufgrund von Lost-to-Follow-up-Patientinnen und Patienten relativ gering ausgefallen sein könnte. Es bleibt fraglich, ob auf Grundlage einer höheren Anzahl von Patientinnen und Patienten ein abweichender Anteil mit erhaltener Stammzelltransplantation zu beobachten wäre. Darüber hinaus erwähnen die Autorinnen und Autoren verschiedene nicht klinische Faktoren und soziökonomische Hindernisse, die sich in den USA auf die Durchführung von Stammzelltransplantationen in der klinischen Praxis auswirken könnten (z. B. fehlende Versicherung oder Reiseentfernung zur Transplantationseinrichtung) [7].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die in der Drittlinie eine Stammzelltransplantation geeignet ist

Die vom pU getroffene Annahme, dass das Verhältnis des Anteils von Patientinnen und Patienten mit erfolgter Stammzelltransplantation zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit grundsätzlicher Eignung einer solchen Therapie in der Drittlinie dem analogen Verhältnis aus der Zweitlinie (46,5 % [8-10]) entspricht, führt zu Unsicherheit. Die Durchführbarkeit einer Stammzelltransplantation hängt insbesondere vom Ansprechen (mindestens partielle metabolische Remission [18]) auf die vorherige Salvage-Chemotherapie ab. Es ist fraglich, ob das Ansprechen der Salvage-Chemotherapie in der Drittlinie dem Ansprechen in der Zweitlinie gleicht.

Einordnung der Patientenzahlen für die Fragestellungen 2 und 3 vor dem Hintergrund früherer Verfahren

Die folgende Tabelle 2 beinhaltet neben Angaben des pU aus dem aktuellen Verfahren zu Polatuzumab Vedotin [1,2] Angaben aus dem letzten Beschluss im Erkrankungsgebiet DLBCL zu Epcoritamab [25,26], die im Folgenden zum Abgleich dienen.

Tabelle 2: Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen und einem früheren Verfahren im Erkrankungsgebiet DLBCL

Angaben	Verfahren	
	A23-140 Polatuzumab Vedotin	G23-27 Epcoritamab
Zielpopulation ^a	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	1350–1784 [1], davon <ul style="list-style-type: none"> ▪ 51,53 %–54,72 %^b, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2) [2] ▪ 45,28 %–48,47%^b, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 3) [2] 	ca. 1050–1900 ^c [25], davon <ul style="list-style-type: none"> ▪ ca. 50 %–63 %^d, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation infrage kommt ▪ ca. 50 %–37 %^d, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen
<p>a. Für das vorliegende Verfahren zu Polatuzumab Vedotin wird hier ausschließlich der Teil der Zielpopulation ab der Drittlinietherapie dargestellt.</p> <p>b. Der pU macht in seiner Stellungnahme [2] keine Angaben zu den absoluten Anzahlen, sondern ausschließlich zu den Anteilsspannen der Populationen der Fragestellungen 2 und 3. Ausgehend von der Übertragung der Untergrenze und Obergrenze der Anteile der Fragestellung 2 auf die entsprechenden Grenzen der Spanne der Patientenzahl aus dem Dossier sowie der Übertragung der komplementären Anteile der Fragestellung 3 ergäben sich z. B. 696 bis 976 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 und 654 bis 808 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 3.</p> <p>c. Basierend auf einer Neuberechnung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu einem früheren Verfahren zu Tisagenlecleucel durch den Hersteller [27]. Diese Neuberechnung beruht auf dem Vorgehen im Dossier zu Lisocabtagen maraleucel [23] in Verbindung mit einer angepassten Inzidenzspanne des DLBCL.</p> <p>d. Die genannten Anteilswerte stammen ursprünglich aus dem Stellungnahmeverfahren zu Loncastuximab tesirin (die Angabe von 50 % bis 37 % folgte im Umkehrschluss aus der anderen Spanne) [16]. Auf dieser Grundlage wurden in den Tragenden Gründen zu Epcoritamab folgende Anzahlen ausgewiesen [26]: ca. 525 bis 1200 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine Stammzelltransplantation infrage kommt; ca. 525 bis 700 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für die im Dossier zum vorliegenden Verfahren zu Polatuzumab Vedotin ausgewiesene Anzahl der Erwachsenen in der GKV mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt berechnet der pU in der Stellungnahme [2] Anteilsspannen, die eine vollumfängliche Aufteilung dieser Anzahl auf die beiden Fragestellungen 2 und 3 bedeuten.

Wie bereits in der Dossierbewertung [1] erläutert, liegt die vom pU angegebene Spanne ab der Drittlinientherapie in einer ähnlichen Größenordnung wie die Anzahl der Patientenpopulation mit ≥ 2 vorherigen systemischen Therapielinien ohne Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die keine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommt, aus früheren Beschlüssen. Mittlerweile liegt für diese Population ein Beschluss zu Epcoritamab vor, in dem eine Spanne von ca. 1050 bis 1900 Patientinnen und Patienten in der GKV ausgewiesen wurde (siehe Tabelle 2) und die im Wesentlichen auf dem Vorgehen in einem früheren Dossier zu Lisocabtagen maraleucel [23] basiert.

Letztlich bleibt unklar, ob die geschätzte Anzahl im vorliegenden Verfahren oder die Anzahl aus dem Beschluss zu Epcoritamab eine bessere Schätzung für das jeweilige Anwendungsgebiet ermöglicht. Beide Herleitungen beinhalten Unsicherheiten [1,23], sodass die daraus resultierenden Anzahlen in Wahrheit jeweils höher oder niedriger liegen können.

Zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach den Fragestellungen 2 und 3

Die vom pU in der Stellungnahme [2] für die Population der Fragestellung 3 geschätzte Anteilsspanne in Höhe von 45,28 % bis 48,47 % liegt im Bereich der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren zu Loncastuximab tesirin (50 % bzw. 37 %) [16], auf deren Grundlage zuletzt in den Tragenden Gründen der Beschlüsse zu Epcoritamab [26] und Tisagenlecleucel [28] eine Spanne von ca. 525 bis 700 Patientinnen und Patienten ausgewiesen wurde, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Unter der Annahme der Angaben im vorliegenden Verfahren würde sich eine Spanne in einer ähnlichen Größenordnung für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 3 ergeben (siehe z. B. die Angabe von 654 bis 808 Patientinnen und Patienten ausgehend von der oben beschriebenen Übertragung der Anteilswerte).

Für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 sind aus früheren Beschlüssen keine Anzahlen zu entnehmen. In der Dossierbewertung [1] wurde allerdings unter anderem beschrieben, dass sich eine unsichere Schätzung auf Basis von Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren zu Loncastuximab tesirin [16] vornehmen lässt.

Sowohl die vom pU für die Fragestellungen 2 und 3 vorgelegten Anteilsspannen als auch die Anteile aus dem Stellungnahmeverfahren zu Loncastuximab tesirin [16] sind mit Unsicherheit behaftet. Letztere stützen sich einerseits auf den hier ebenfalls herangezogenen Anteilswert von 63 % aus Hopfinger et al. [5] (siehe oben die Kritikpunkte in der Bewertung zu Schritt 1) und andererseits auf einen Anteil von 50 % für die Eignung einer Stammzelltransplantation aus einer Publikation von Gisselbrecht et al. aus dem Jahr 2018 [29], bei der unklar bleibt auf welche Daten die Anteilsangabe zurückgeht. Außerdem bezieht sich die Anteilsangabe laut der Publikation auf eine frühere Therapielinie (Zweitlinie).

Zusammenfassend lässt sich gegenwärtig nur schwer beurteilen, ob die Anteilswerte aus der Stellungnahme des pU oder die Anteilswerte aus dem Stellungnahmeverfahren zu Loncastuximab tesirin [16] eine bessere Annäherung an die Anzahlen der Patientinnen und Patienten differenziert nach den Fragestellungen 2 und 3 erlauben. Einerseits legt der pU in seiner Stellungnahme [2] für die beiden Fragestellungen eine zumindest an den vorliegenden Kriterien ausgerichtete Anteilsberechnung vor. Andererseits liegt die Angabe zur Gesamtpopulation über die beiden Fragestellungen hinweg in einer Größenordnung, die in früheren Verfahren (siehe z. B. zuletzt in [25]) bereits für eine umfangreichere Population ausgewiesen wurde.

Insgesamt führt insbesondere das dynamische Therapieumfeld zu enormen Unsicherheiten.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 3 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-140 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl bzw. Anteil 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	Siehe dazu den Kommentar in der Dossierbewertung A23-140 [1].
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 1) 	1196–1328	
	<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 die Angabe aus dem letzten Beschluss zu Epcoritamab [25,26] (ca. 1050 bis 1900 Patientinnen und Patienten in der GKV), wobei dort keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorliegt, für die eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt
	<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) 	51,53 %– 54,72 % ^b	Es lässt sich gegenwärtig nur schwer beurteilen, ob die Anteilswerte aus der Stellungnahme des pU [2] oder die Anteilswerte aus dem Stimmnahmeverfahren zu Loncastuximab tesirin [16] eine bessere Annäherung an die Anzahlen der Patientinnen und Patienten differenziert nach den Fragestellungen 2 und 3 erlauben. Insgesamt führt insbesondere das dynamische Therapieumfeld zu enormen Unsicherheiten.
	<ul style="list-style-type: none"> ▫ für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 3) 	45,28 %– 48,47% ^b	
<p>a. Angaben des pU b. Der pU macht in seiner Stellungnahme [2] keine Angaben zu den absoluten Anzahlen, sondern ausschließlich zu den Anteilsspannen der Populationen der Fragestellungen 2 und 3. CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. 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: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-140>.
2. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1749: Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL); Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1041/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
3. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1041/#dossier>.
4. Roche. Polivy [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. 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>.
6. Hamadani M, Liao L, Yang T et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Who Received At Least 3 Lines of Therapies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022; 22(6): 373-381. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.11.011>.
7. Xie J, Wu A, Liao L et al. Characteristics and treatment patterns of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in patients receiving ≥3 therapy lines in post-CAR-T era. Curr Med Res Opin 2021; 37(10): 1789-1798. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1957806>.
8. 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>.
9. 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>.

10. 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>.
11. Belleudi V, Trotta F, Fortinguerra F et al. Real world data to identify target population for new CAR-T therapies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021; 30(1): 78-85. <https://doi.org/10.1002/pds.5165>.
12. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence avis; axicabtagene ciloleucel; YESCARTA 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion; Réévaluation [online]. 2021 [Zugriff: 10.05.2024]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19018_YESCARTA_PIC_REEV_AvisDef_CT19018.pdf.
13. Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M et al. Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. *Hemasphere* 2021; 5(2): e524. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000524>.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Polatuzumab Vedotin (D-1012 + D-1013) [online]. 2024 [Zugriff: 14.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1041/2024-05-06_Wortprotokoll_Polatuzumab-Vedotin_D-1012.pdf.

18. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen 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_Languageversion_1.0.pdf.

19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-48_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-ZellLymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-05_tisagenlecleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

25. 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); Epcoritamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 13.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6540/2024-04-04_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-980.pdf.

26. 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); Epcoritamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 13.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10368/2024-04-04_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-980_TrG.pdf.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation 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: 16.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10463/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_ZD.pdf.

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); 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.

29. 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>.