



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V

Polatuzumab Vedotin

Vom 20. August 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	24
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	24
B. Bewertungsverfahren	29
1. Bewertungsgrundlagen	29
2. Bewertungsentscheidung	29
2.1 Nutzenbewertung	29
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	29
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	29
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
2.1.4 Therapiekosten	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	37
5.1 Stellungnahme: Roche Pharma AG	37
1. Weitere inhaltliche Anmerkungen	56
5.2 Stellungnahme: Hexal AG	58

5.3	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	65
5.4	Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH.....	71
5.5	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH	81
5.6	Stellungnahme: Celgene GmbH	85
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	91
5.8	Stellungnahme: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance	96
5.9	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Georg Lenz	111
B.	Anlagen	114
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	114

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin ist der 15. Februar 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 22. Januar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Polatuzumab Vedotin ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Polatuzumab Vedotin (Polivy®) gemäß Fachinformation

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, multizentrischen, mehrarmigen, offenen Phase-Ib/II-Studie GO29365 vorgelegt. Im randomisiert, kontrollierten Teil der Phase II der Studie wurde in den Armen A und B eine Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL), in den Armen C und D beim r/r diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) untersucht. Im Rahmen des nicht-vergleichenden Expansionsteils der Phase II der Studie wurde Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Obinutuzumab bei Patienten mit r/r FL (Arm E) und r/r DLBCL (Arm F), des Weiteren in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei Patienten mit r/r DLBCL in den Armen G und H, untersucht.

Für die vorliegende Bewertung wird der randomisiert, kontrollierte Vergleich von Arm C (im Folgenden Interventionsarm: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) mit Arm D (im Folgenden Vergleichsarm: Bendamustin in Kombination mit Rituximab) herangezogen.

In die beiden relevanten Studienarme wurden erwachsene Patienten mit EGOC-PS ≤ 2 und histologisch bestätigtem DLBCL eingeschlossen. Die Patienten mussten bereits mindestens eine vorherige Therapie für das DLBCL erhalten haben, auf die sie refraktär waren oder ein Rezidiv entwickelten. Des Weiteren durften sie nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) in Frage kommen. Gründe für die Nichteignung zur HSZT waren Alter, früheres Transplantatversagen oder ein unzureichendes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie (Interventionsarm vs. Vergleichsarm jeweils: 32,5 % vs. 47,5 %; 25 % vs. 15 %; 30 % vs. 22,5 %). In beiden Studienarmen hatten die Patienten im Median zwei vorherige Anti-Lymphom-Therapien erhalten. Patienten mit einer HIV-Infektion waren von der Studie GO29365 ausgeschlossen.

Sowohl in den Interventionsarm als auch in den Vergleichsarm wurden jeweils 40 Patienten stratifiziert nach der Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) randomisiert.

Die Behandlung der Patienten sollte über sechs Zyklen zu je 21 Tagen erfolgen, sofern keines der Abbruchkriterien (Krankheitsprogression, das Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, Schwangerschaft, Dosisverzögerung ≥ 4 Wochen oder Hepatitis B Reaktivierung) zuvor eintrat.

Primärer Endpunkt hinsichtlich des randomisiert, kontrollierten Vergleichs war das komplette Ansprechen. Weitere Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik und unerwünschte Ereignisse. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie GO29365 nicht erhoben.

Die vorliegende Bewertung basiert für alle Endpunkte mit Ausnahme des kompletten Ansprechens auf den Ergebnissen des vom pharmazeutischen Unternehmer mit seiner

schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Datenschnitts vom 2. Januar 2020. Dieser Datenschnitt wurde nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers erstellt, um den Anforderungen der EMA nachzukommen. Für den Endpunkt komplettes Ansprechen werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 30. April 2018 herangezogen.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie GO29365 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

Bis zum Datenschnitt vom 2. Januar 2020 verstarben 26 Patienten im Interventionsarm (65,0 %) und 29 im Vergleichsarm (72,5 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 12,4 Monate gegenüber 4,7 Monate im Vergleichsarm, bei einer medianen Nachbeobachtung der Studienarme von ca. 42 Monaten. Dies entspricht einer medianen Verlängerung um 7,7 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich stratifiziert für die Dauer des Ansprechens auf die letzte Therapie (≤ 12 vs. > 12 Monate) ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,42; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,24; 0,73]; p-Wert = 0,0014) zum Vorteil von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.

Für das Gesamtüberleben wird ein bedeutsamer Vorteil einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab festgestellt.

Morbidität

Komplettes Ansprechen (CR)

Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) war in der Studie GO 29365 definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten zum Zeitpunkt des Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation).

Ein komplettes Ansprechen (CR) lag bei 16 Patienten (40 %) des Interventionsarms und 7 Patienten (17,5 %) des Vergleichsarms vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.

Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie GO29365 wurde der Endpunkt CR anhand der modifizierten Lugano Kriterien durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Valide Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik liegen aus der Studie GO29365 nicht vor.

Eine Validierung des CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird das CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie GO29365 durch den Neuropathie-spezifischen Fragebogen TINAS v1.0 (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale) erhoben. Die Validität dieses Messinstruments konnte vom pharmazeutischen Unternehmer nicht nachgewiesen werden, sodass die Ergebnisse nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Insgesamt kann anhand der vorliegenden Ergebnisse der Studie GO29365 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzen bezüglich der Morbidität getroffen werden.

Lebensqualität

In der Studie GO29365 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Anhand der Studie GO29365 kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der Lebensqualität getroffen werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu alle Patienten des Interventions- und Vergleichsarms haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie GO 29365 haben ca. 67 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 62 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) haben ca. 87 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 74 % der Patienten im Vergleichsarm erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Therapieabbruch wegen UE

Im Interventionsarm haben ca. 33 % und im Vergleichsarm ca. 13 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (HR von 2,79; 95 % KI: 0,98; 7,89; p-Wert: 0,0442).

UE von besonderem Interesse

Im Detail liegen für die UE von besonderem Interesse nur für „Periphere Neuropathie“ und „Kardiale Toxizität und Arrhythmien“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Dabei zeigt sich sowohl ein Vorteil („Kardiale Toxizität und Arrhythmien“) als auch ein Nachteil („Periphere Neuropathie“) von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.

Bei der Bewertung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird im vorliegenden Fall zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE berücksichtigt, dass das Konfidenzintervall zum Effektschätzer HR bei signifikantem p-Wert den Wert 1 umschließt. Zum anderen, dass ein Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE ein konkurrierendes Ereignis für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE darstellt. Ein solch konkurrierendes Ereignis kann beispielsweise eine Krankheitsprogression sein, die im vorliegenden Fall im Vergleichsarm deutlich häufiger auftrat. Patienten, die bereits wegen einer Krankheitsprogression die Therapie abgebrochen haben, können nicht erneut aufgrund eines UE abbrechen. In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben über a priori definierte konkurrierende Ereignisse oder eine Verwendung von Competing-Risk-Modellen um diese Problematik zu adressieren. Der Einfluss konkurrierender Ereignisse auf die Ergebnisse des Endpunkts lässt sich somit nicht abschließend beurteilen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen wird das Ergebnis zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aufgrund seiner potentiell starken Verzerrung nicht als hinreichend erachtet, um mit der erforderlichen Sicherheit in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt einen Nachteil für Polatumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab abzuleiten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Polatumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, liegen Ergebnisse der Studie GO29365 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der Kombination Bendamustin mit Rituximab vor. Aus der mehrarmigen Studie wird für die Bewertung der randomisiert kontrollierte Vergleich der Studienarme C (Interventionsarm) und D (Vergleichsarm) herangezogen.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Polatumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab. Gegenüber einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab zeigt sich ein bedeutsamer Vorteil.

Aus den vorliegenden Ergebnissen zum Morbiditätsendpunkt komplettes Ansprechen lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Hinsichtlich der Symptomatik können die Ergebnisse zum Neuropathie-spezifischen Fragebogen TINAS aufgrund seiner fehlenden Validität nicht herangezogen werden.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben, daher kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der Lebensqualität getroffen werden.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird berücksichtigt, dass die Ergebnisse aus Studie GO29365 mit wesentlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet sind. Eine Unsicherheit der Studie GO29365 besteht in ihrer geringen Stichprobengröße von nur jeweils 40 in den Interventions- und Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten. Entsprechend beruhen alle vorliegenden Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten auf vergleichsweise geringen Fallzahlen. Insbesondere die Effektschätzung zum Gesamtüberleben beruht lediglich auf 26 Ereignissen im Interventionsarm und 29 Ereignissen im Vergleichsarm.

Weiterhin liegen Imbalancen bezüglich der Baselinecharakteristika der in die Studienarme eingeschlossenen Patienten vor. Insbesondere betrug der Anteil von Patienten mit einem IPI-Score (International Prognostic Index) von 4-5 im Interventionsarm 22,5 % und im Vergleichsarm 42,5 %. Eine Bulky-Erkrankung wiesen 25 % der Patienten im Interventionsarm und 37,5 % der Patienten im Vergleichsarm auf. Beide Charakteristika sind zumindest in frühen Therapielinien von prognostischer Relevanz. Diese zufälligen Imbalancen könnten somit zu einer Verzerrung zugunsten von Polatumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab führen.

Eine relevante Unsicherheit der Studie GO29365 besteht zudem darin, dass das im Vergleichsarm eingesetzte BR-Schema nicht den derzeit bevorzugten Behandlungsoptionen für nicht transplantierbare Patienten in der Zweitlinienbehandlung des r/r DLBCL im deutschen Versorgungskontext entspricht.

Schließlich wirkt sich limitierend aus, dass zu Morbidität und Lebensqualität anhand der Studie GO29365 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden können.

Das Ausmaß der beschriebenen Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse wird in der Gesamtbetrachtung als derart bedeutsam eingeschätzt, dass es trotz des bedeutsamen Vorteils beim Gesamtüberleben eine Quantifizierung des Zusatznutzens insgesamt nicht erlaubt.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des randomisiert, kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Interventionsarm) und D (Vergleichsarm) der pivotalen, multizentrischen, mehrarmigen, offenen Phase-Ib/II-Studie GO29365.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Endpunktübergreifende Limitationen hinsichtlich der Aussagekraft ergeben sich insbesondere aus der geringen Stichprobengröße von nur jeweils 40 in den Interventions- und Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten.

Darüber hinaus ist die Studie nicht verblindet.

Hinzu kommt, dass für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte detaillierte Angaben zu den statistischen Auswertungen fehlen.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Polivy“ mit dem Wirkstoff Polatuzumab Vedotin. Polivy wurde unter „Besonderen Bedingungen“ als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen: „Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen“.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, multizentrischen, mehrarmigen, offenen Phase-Ib/II-Studie GO29365 vorgelegt. Für die vorliegende Bewertung ist der randomisiert kontrollierte Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab relevant.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab. Gegenüber einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab zeigt sich ein bedeutsamer Vorteil.

Aus den vorliegenden Ergebnissen zum Morbiditätsendpunkt komplettes Ansprechen und zum Neuropathie-spezifischen Fragebogen TINAS lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben, daher kann auch bezüglich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

Relevante Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse, insbesondere bedingt durch eine geringe Stichprobengröße und geringe Fallzahlen, Imbalancen zwischen den Studienarmen sowie durch den Vergleich mit einem nicht den derzeit bevorzugten Behandlungsoptionen entsprechenden Therapieschema, erlauben jedoch, trotz des bedeutsamen Vorteils beim Gesamtüberleben, insgesamt keine Quantifizierung des Zusatznutzens.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.

Insbesondere aufgrund der geringen Stichprobengröße der Studie GO29365, des offenen Studiendesigns sowie des Fehlens detaillierter Angaben zu den statistischen Auswertungen, resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier und der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation, die sich aus Patienten mit unterschiedlichen Anzahlen von Vortherapien und unterschiedlichen Formen des DLBCL zusammensetzt. Diesbezüglich stehen nur limitiert zugängliche epidemiologische Daten zur Verfügung, sodass die Eignung einiger verwendeter Quellen mit Unsicherheiten verbunden ist bzw. einige der vom pharmazeutischen Unternehmer getroffenen Annahmen nicht nachvollziehbar sind.

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Polivy® (Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle

zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Bendamustin	an Tag 1 + 2 eines 21-Tage-Zyklus	6	2	12
Rituximab	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg / kg KG = 138,6 mg	138,6 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Bendamustin	90 mg / m ² = 171,0 mg	171,0 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg / m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 1400 mg	6	6 x 1400 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin	1 PIK	14.751,37 €	1,77 €	860,97 €	13.888,63 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	313,05 €	1,77 €	24,95 €	286,33 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	85,71 €	1,77 €	5,70 €	78,24 €
Rituximab	1 ILO	2.863,08 €	1,77 €	164,46 €	2.696,85 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Polatuzumab Vedotin bzw. Rituximab							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO	18,15 €	1,77 €	1,92 €	14,46 €	6	43,38 €
Paracetamol ² 500 – 1000 mg	20 x 500 mg TAB	1,46 €	0,07 €	0,06 €	1,33 €	6	1,33 €
Rituximab							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises

² Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 22. Januar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Polatumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2020 statt.

Am 7. Juli 2020 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 7. Juli 2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 15. Mai 2020 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2020	Kennntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	30. Juni 2020 14. Juli 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 16.09.2020 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Polatuzumab Vedotin wie folgt ergänzt:

Polatuzumab Vedotin

Beschluss vom: 20. August 2020

In Kraft getreten am: 20. August 2020

BAnz AT 28.09.2020 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Januar 2020):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Polatuzumab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Polatuzumab Vedotin:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Studie GO29365: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Studienarm C) vs. Bendamustin + Rituximab (Studienarm D)

Mortalität

Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	40	12,4 [9,0; 32,0] 26 (65,0)	40	4,7 [3,7; 8,3] 29 (72,5)	0,42 [0,24; 0,73] 0,0014 AD = 7,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Komplettes Ansprechen (CR) – ergänzend dargestellt					
	40	16 (40,0)	40	7 (17,5)	2,29 [1,06; 4,95] 0,036 ⁴ AD = 22,5 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Mai 2020) und dem Amendment (vom 10. Juli 2020), sofern nicht anders indiziert.

⁴ Daten aus Dossier Polatuzumab Vedotin (Modul 4 A) vom 16.01.2020

Nebenwirkungen

Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ration (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt - ergänzend dargestellt					
	39	k.A. 39 (100)	39	k.A. 38 (97,4)	0,70 [0,43; 1,14] 0,1483
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	39	k.A. 26 (66,7)	39	k.A. 24 (61,5)	0,62 [0,35; 1,11] 0,1076
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	39	k.A. 34 (87,2)	39	k.A. 29 (74,4)	0,91 [0,54; 1,52] 0,7082
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	39	k.A. 13 (33,3)	39	k.A. 5 (12,8)	2,79 [0,98; 7,89] 0,0442
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	39	k.A. 25 (64,1)	39	k.A. 21 (53,8)	0,95 [0,53; 1,74] 0,8797
Periphere Neuropathie	39	k.A. 17 (43,6)	39	k.A. 3 (7,7)	5,52 [1,61; 18,86] 0,0022
Infektionen	39	k.A. 21 (53,8)	39	k.A. 20 (51,3)	0,58 [0,30; 1,12] 0,0986
Tumor-Lyse-Syndrom	39	0	39	0	n.b.
Hepatische Toxizität (Hyperbilirubinämie, Transaminase-Erhöhung)	39	k.A. 7 (17,9)	39	k.A. 4 (10,3)	1,21 [0,34; 4,33] 0,7666
Genotoxizität/Karzinogenität (Myelodysplastisches Syndrom)	39	k.A. 2 (5,1)	39	k.A. 2 (5,1)	0,16 [0,01; 1,84] 0,0964
Infusionsbedingte Reaktionen	39	k.A. 13 (33,3)	39	k.A. 9 (23,1)	1,31 [0,55; 3,10] 0,5455

Hyperglykämie	39	k.A. 1 (2,6)	39	k.A. 1 (2,6)	0,99 [0,06; 15,78] 0,9927
Gastrointestinale Toxizität (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie)	39	k.A. 32 (82,1)	39	k.A. 26 (66,7)	1,10 [0,65; 1,86] 0,7258
Kardiale Toxizität und Arrhythmien	39	k.A. 0	39	k.A. 5 (12,8)	< 0,01 [0,00; n. a.] 0,0137
Arzneimittelinteraktionen	39	0	39	0	n.b.
Immunogenität (Antikörper)	39	k.A.	39	k.A.	k.A.
Reproduktionstoxizität	39	0	39	0	n.b.
Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Erregers durch das Studienmedikament	39	k.A.	39	k.A.	k.A.
Fatigue und Asthenie	39	k.A. 18 (46,2)	39	k.A. 19 (48,7)	0,71 [0,37; 1,36] 0,2944
Anämie	39	k.A. 21 (53,8)	39	k.A. 10 (25,6)	1,81 [0,85; 3,86] 0,1203
Thrombozytopenie	39	k.A. 20 (51,3)	39	k.A. 13 (33,3)	1,31 [0,65; 2,64] 0,4524
Renale Toxizität	39	k.A. 4 (10,3)	39	k.A. 5 (12,8)	0,44 [0,10; 1,87] 0,2543
Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)	39	k.A. 2 (5,1)	39	k.A. 1 (2,6)	1,50 [0,14; 16,51] 0,7401
Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz	39	k.A. 6 (15,4)	39	k.A. 1 (2,6)	5,17 [0,62; 43,13] 0,0903
Alopezie	39	k.A. 0	39	k.A. 1 (2,6)	< 0,01 [0,00; n. a.] 0,2980
Augentoxizität	39	k.A. 0	39	k.A. 1 (2,6)	< 0,01 [0,00; n. a.] 0,3046
Geschmacksstörungen	39	k.A. 1 (2,6)	39	k.A. 0	> 999,99 [0,00; n. a.] 0,5154
Opportunistische Infektionen	39	k.A.		k.A.	k.A.

		4 (10,3)		2 (5,1)	
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = Relatives Risiko; vs. = versus					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 730 – 1560 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Polivy® (Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Polatuzumab Vedotin	83.331,78 €
Bendamustin	6.252,60 €
Rituximab	16.181,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	56,11 €
Gesamt:	105.821,59 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 28. September 2020
BAnz AT 28.09.2020 B5
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Polatuzumab Vedotin
(Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab)**

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 16.09.2020 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Polatuzumab Vedotin wie folgt ergänzt:

Polatuzumab Vedotin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Januar 2020):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Polatuzumab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Polatuzumab Vedotin:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Studie GO29365: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Studienarm C) vs. Bendamustin + Rituximab (Studienarm D)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Mai 2020) und dem Amendment (vom 10. Juli 2020), sofern nicht anders indiziert.

**Mortalität**

Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben	40	12,4 [9,0; 32,0] 26 (65,0)	40	4,7 [3,7; 8,3] 29 (72,5)	0,42 [0,24; 0,73] 0,0014 AD = 7,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Komplettes Ansprechen (CR) – ergänzend dargestellt	40	16 (40,0)	40	7 (17,5)	2,29 [1,06; 4,95] 0,036 ² AD = 22,5 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt – ergänzend dargestellt	39	k. A. 39 (100)	39	k. A. 38 (97,4)	0,70 [0,43; 1,14] 0,1483
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	39	k. A. 26 (66,7)	39	k. A. 24 (61,5)	0,62 [0,35; 1,11] 0,1076
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	39	k. A. 34 (87,2)	39	k. A. 29 (74,4)	0,91 [0,54; 1,52] 0,7082
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	39	k. A. 13 (33,3)	39	k. A. 5 (12,8)	2,79 [0,98; 7,89] 0,0442
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Neutropenie inklusive febrile Neutropenie	39	k. A. 25 (64,1)	39	k. A. 21 (53,8)	0,95 [0,53; 1,74] 0,8797
Periphere Neuropathie	39	k. A. 17 (43,6)	39	k. A. 3 (7,7)	5,52 [1,61; 18,86] 0,0022
Infektionen	39	k. A. 21 (53,8)	39	k. A. 20 (51,3)	0,58 [0,30; 1,12] 0,0986

² Daten aus Dossier Polatuzumab Vedotin (Modul 4 A) vom 16. Januar 2020



Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Tumor-Lyse-Syndrom	39	0	39	0	n. b.
Hepatische Toxizität (Hyperbilirubinämie, Transaminase-Erhöhung)	39	k. A. 7 (17,9)	39	k. A. 4 (10,3)	1,21 [0,34; 4,33] 0,7666
Genotoxizität/Karzinogenität (Myelodysplastisches Syndrom)	39	k. A. 2 (5,1)	39	k. A. 2 (5,1)	0,16 [0,01; 1,84] 0,0964
Infusionsbedingte Reaktionen	39	k. A. 13 (33,3)	39	k. A. 9 (23,1)	1,31 [0,55; 3,10] 0,5455
Hyperglykämie	39	k. A. 1 (2,6)	39	k. A. 1 (2,6)	0,99 [0,06; 15,78] 0,9927
Gastrointestinale Toxizität (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie)	39	k. A. 32 (82,1)	39	k. A. 26 (66,7)	1,10 [0,65; 1,86] 0,7258
Kardiale Toxizität und Arrhythmien	39	k. A. 0	39	k. A. 5 (12,8)	< 0,01 [0,00; n. a.] 0,0137
Arzneimittelinteraktionen	39	0	39	0	n. b.
Immunogenität (Antikörper)	39	k. A.	39	k. A.	k. A.
Reproduktionstoxizität	39	0	39	0	n. b.
Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Erregers durch das Studienmedikament	39	k. A.	39	k. A.	k. A.
Fatigue und Asthenie	39	k. A. 18 (46,2)	39	k. A. 19 (48,7)	0,71 [0,37; 1,36] 0,2944
Anämie	39	k. A. 21 (53,8)	39	k. A. 10 (25,6)	1,81 [0,85; 3,86] 0,1203
Thrombozytopenie	39	k. A. 20 (51,3)	39	k. A. 13 (33,3)	1,31 [0,65; 2,64] 0,4524
Renale Toxizität	39	k. A. 4 (10,3)	39	k. A. 5 (12,8)	0,44 [0,10; 1,87] 0,2543
Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)	39	k. A. 2 (5,1)	39	k. A. 1 (2,6)	1,50 [0,14; 16,51] 0,7401
Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz	39	k. A. 6 (15,4)	39	k. A. 1 (2,6)	5,17 [0,62; 43,13] 0,0903
Alopezie	39	k. A. 0	39	k. A. 1 (2,6)	< 0,01 [0,00; n. a.] 0,2980
Augentoxizität	39	k. A. 0	39	k. A. 1 (2,6)	< 0,01 [0,00; n. a.] 0,3046
Geschmacksstörungen	39	k. A. 1 (2,6)	39	k. A. 0	> 999,99 [0,00; n. a.] 0,5154
Opportunistische Infektionen	39	k. A. 4 (10,3)		k. A. 2 (5,1)	k. A.

a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = Relatives Risiko; vs. = versus



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen
ca. 730 bis 1 560 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Polivy® (Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Polatuzumab Vedotin	83 331,78 €
Bendamustin	6 252,60 €
Rituximab	16 181,10 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	56,11 €
Gesamt:	105 821,59 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Polatuzumab Vedotin zur Behandlung des Diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Januar 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 10. Juli 2020 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Polatuzumab Vedotin
- **Handelsname:** Polivy®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-507)

Modul 1

(PDF 255,10 kB)

Modul 2

(PDF 122,40 kB)

Modul 3

(PDF 948,18 kB)

Modul 4

(PDF 1,12 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/518/>

15.05.2020 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2.52 MB)

Bewertung Therapiekosten und Patientenzahlen

(PDF 262.36 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2020
 - Mündliche Anhörung: 23.06.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Polatuzumab Vedotin - 2020-02-15-D-507*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 23.06.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.06.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Polatuzumab Vedotin**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	05.06.2020
Hexal AG	04.06.2020
Novartis Pharma GmbH	04.06.2020
Gilead Sciences GmbH	05.06.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.06.2020
Celgene GmbH	05.06.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	04.06.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance	05.06.2020
Prof. Dr. med. Georg Lenz	08.06.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Roske, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ladinek, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Weiland, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Martin, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hexal AG						
Kirsch, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Müller, Hr. Dr.	Ja					
Novartis Pharma GmbH						
Reinhard, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwarz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Moik, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Finzsch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Koeppel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pilz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Celgene GmbH						
Schmidt, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Anton, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizini-sche Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance						
Trümper, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Wörmann, Hr. Prof. Dr.						
Dreger, Hr. Prof. Dr. (GLA)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. med. Georg Lenz						
Lenz, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	05. Juni 2020
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin / POLIVY
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Polatuzumab Vedotin steht erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen, ein Arzneimittel zur Verfügung, für das in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) in einem randomisierten, kontrollierten Vergleich eine signifikante und bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen wurde.</p> <p>Diese Patienten besitzen eine sehr schlechte Prognose (1, 2). Die überwiegende Mehrheit spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt innerhalb weniger Monate an den Folgen der Lymphomerkrankung. In dieser Situation erfolgte die Therapie bislang mit palliativer Intention. Mit der Zulassung von CAR-T-Zell-Therapien und Polatuzumab Vedotin kann nun für einen Teil der Patientenpopulation ein kurativer Therapieansatz verfolgt werden (3–5).</p> <p>Pola+BR verlängert bei nicht nachteiligen Nebenwirkungsprofil das mediane Gesamtüberleben um mehr als das 2,5-fache und erhöht den Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission um 22,5 Prozentpunkte.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inhaltsverzeichnis</p> <p>Zusammenfassung 40</p> <p>Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen 41</p> <p>1. Ergebnisse des Datenschnitts Januar 2020 41</p> <p>2. Bioäquivalenz der liquiden und lyophilisierten Formulierung 42</p> <p>3. Qualität der Evidenzbasis 43</p> <p>4. Weitere Anmerkungen 47</p> <p>a) Patientenrelevanz des Endpunktes “Komplette Remission” 47</p> <p>b) Endpunkt “Zeit bis Periphere Neuropathie” 48</p> <p>c) Endpunkt “Zeit bis zu Unerwünschtem Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch führte” 50</p> <p>d) Endpunkt Verträglichkeit 50</p> <p>e) Nicht-stratifiziertes OS, UE SOC/PT, UE Grad ≥ 3 incl. SOC/PT 54</p> <p>f) Obergrenze der Zielpopulation 55</p> <p>g) Weitere inhaltliche Anmerkungen 56</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Zusammenfassung

	<ul style="list-style-type: none"> • Mit dieser Stellungnahme reichen wir den Studienbericht für die Studienarme G und H (Berichtsdatum: 03.06.2020) und die uns jetzt zur Verfügung stehenden Daten der Studienarme C und D des behördlich geforderten Datenschnitts vom 02. Januar 2020 ein (6, 7). • Der Studienbericht für die Studienarme G und H ist die Grundlage zur Erfüllung einer EMA-Zulassungsbedingung und wird Q3 2020 an die EMA übermittelt. Das mediane Gesamtüberleben liegt bei 11 Monaten (95% KI [8,3; 14,2]) und der Anteil von Patienten mit einer kompletten Remission (CR) bei 39,6 % (95% KI [30,3; 49,6]). Das Sicherheitsprofil entspricht dem bisher bekannten. • Die in den Studienarmen G und H verwendete, zugelassene lyophilisierte Formulierung ist bioäquivalent zu der liquiden Formulierung. • Für den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D bestätigt der Datenschnitt vom 02. Januar 2020 die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben (Median 12,4 vs. 4,7 Monate; HR: 0,42; 95% KI [0,24; 0,73]) und Verträglichkeit. Das mediane Follow-up bei diesem Datenschnitt beträgt 42 Monate. • Die Evidenz basiert auf der randomisiert, kontrollierten Studie GO29365 und bietet einen methodisch adäquaten Vergleich der Arme C und D. 	
--	---	--

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen

S. 12 letzter Absatz (Abs.) S. 19 Abs. 1 S. 72 Abs. 2 S. 84 Abs. 1	<p>II. Ergebnisse des Datenschnitts Januar 2020</p> <p>In der Nutzenbewertung wird festgestellt, dass die Ergebnisse für den Studienarm H noch nicht vorliegen. Mit dieser Stellungnahme reichen wir den Studienbericht für die Studienarme G und H (Berichtsdatum: 03.06.2020) ein (6).</p> <p>Dieser Studienbericht ist Grundlage zur Erfüllung einer Zulassungsbedingung und wird Q3 2020 an die EMA übermittelt. Zusätzlich reichen wir die uns jetzt zur Verfügung stehenden Daten des Datenschnitts vom 02. Januar 2020 für die Studienarme C und D (C: Pola+BR (Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab), D: BR (Bendamustin + Rituximab)) ein (7).</p> <p>Der Datenschnitt vom 02. Januar 2020 bestätigt für den randomisierten, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben (Median 12,4 vs. 4,7 Monate; HR: 0,42; 95% KI [0,24; 0,73]) und Verträglichkeit. Das mediane Follow-up bei diesem Datenschnitt beträgt 42 Monate (6).</p> <p>Die Ergebnisse für die lyophilisierte Formulierung (Studienarme G und H, Datenschnitt 02.01.2020) zeigen ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monaten (95% KI [8,3; 14,2]) und einen Anteil von Patienten mit einer kompletten Remission von 39,6 % (95% KI [30,3; 49,6]). Die neuen Ergebnisse für die lyophilisierte Formulierung (Studienarmen G und H)</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, multizentrischen, mehrarmigen, offenen Phase-Ib/II-Studie GO29365 vorgelegt. Im randomisiert, kontrollierten Teil der Phase II der Studie wurde in den Armen A und B eine Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL), in den Armen C und D beim r/r diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) untersucht. Im Rahmen des nicht-vergleichenden Expansionsteils der Phase II der Studie wurde Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Obinutuzumab bei Patienten mit r/r FL (Arm E) und r/r DLBCL (Arm F), des Weiteren in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei Patienten mit r/r DLBCL in den Armen G und H, untersucht.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird der randomisiert, kontrollierte Vergleich von Arm C (im Folgenden Interventionsarm: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) mit Arm D (im Folgenden Vergleichsarm: Bendamustin in Kombination mit Rituximab) herangezogen.</p>
---	--	--

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechen dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Polatuzumab Vedotin (6).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In der G-BA-Bewertung werden die Ergebnisse berücksichtigt bzw. die Interpretation korrigiert.</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert für alle Endpunkte mit Ausnahme des kompletten Ansprechens auf den Ergebnissen des vom pharmazeutischen Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Datenschnitts vom 2. Januar 2020. Dieser Datenschnitt wurde nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers erstellt, um den Anforderungen der EMA nachzukommen. Für den Endpunkt komplettes Ansprechen werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 30. April 2018 herangezogen.</p>
S. 19 Abs. 1	<p>III. Bioäquivalenz der liquiden und lyophilisierten Formulierung</p> <p>In den Studienarmen A-F der für die Zulassung relevanten Studie GO29365 wurde eine liquide und in den Studienarmen G und H eine lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin verwendet. Die lyophilisierte Formulierung zeichnet sich durch eine höhere Stabilität aus und entspricht der Marktware (8).</p> <p>Bioanalytische und nicht-klinische Daten zeigen eine strukturelle Vergleichbarkeit der beiden Formulierungen. Ferner wurde eine Populationsanalyse zur Pharmakokinetik durchgeführt, die Patienten aus dem Arm G (n=42), mit den Patienten aus den Studien DCS4968g, GO27834, GO29044, und den Kohorten A-F der GO29365 (n=460), die die liquide Form erhalten hatten, verglich (siehe Tabelle 12, S. 44, (9)). Dabei befand sich für sämtliche Parameter (AUC und Cmax für acMMAE und MMAE) das 95%-KI vollständig innerhalb der Bioäquivalenzschranken (0,8-</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1,25). Insgesamt trugen sieben klinische Studien zur Charakterisierung der klinischen Pharmakologie von Polatuzumab Vedotin bei. Zusätzlich zu den Studienarmen G und H wurde die lyophilisierte Formulierung auch in den Phase-Ib/II-Studien GO29833, GO29834 und BO29561 eingesetzt.</p> <p>Die zum Datenschnitt vom 02. Januar 2020 vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Studienarme G und H mit einem medianen Gesamtüberleben von 11 Monaten bestätigen die Ergebnisse von Arm C mit liquider Formulierung und zeigen gleichermaßen die hohe Aktivität der lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin in einer stark vorbehandeltem R/R DLBCL-Population.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die zugelassene lyophilisierte Formulierung ist bioäquivalent zu der liquiden Formulierung.</p>	
S. 39 Abs. 1	<p>IV. Qualität der Evidenzbasis</p> <p>Die Studie GO29365 beinhaltet in Phase II einen randomisierten, kontrollierten Vergleich des experimentellen Arms Pola+BR mit dem Vergleichsarm BR, einem zum Zeitpunkt der Studieninitiierung empfohlenen (10) und im deutschen Versorgungsalltag etablierten Therapieregime (11, 12). Es zeigt sich dabei ein erheblicher Vorteil beim Gesamtüberleben (6, 7), welcher über alle Datenschnitte hinweg konsistent war. Da die Therapie BR in beiden Armen als Teil der Medikation eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese (Pola+BR ist wirksamer als BR) plausibel.</p>	<p>In der Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird berücksichtigt, dass die Ergebnisse aus Studie GO29365 mit wesentlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet sind. Eine Unsicherheit der Studie GO29365 besteht in ihrer geringen Stichprobengröße von nur jeweils 40 in den Interventions- und Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten. Entsprechend beruhen alle vorliegenden Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten auf vergleichsweise geringen Fallzahlen. Insbesondere die Effektschätzung zum Gesamtüberleben beruht lediglich auf 26 Ereignissen im</p>

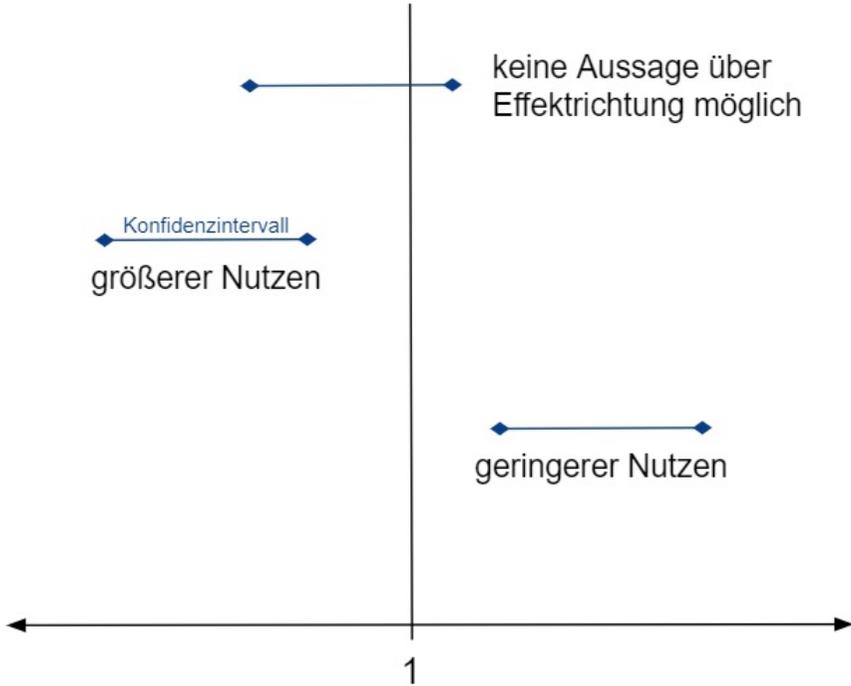
Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils von Polatuzumab Vedotin wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit. Die fehlende Verblindung ist separat bei der endpunktspezifischen Bewertung zu berücksichtigen. Bei Endpunkten mit subjektiver Bewertungskomponente wird die Aussagesicherheit reduziert. Die Darstellung der Sicherheits-Endpunkte erfolgte vollständig anhand von Ereigniszeitanalysen, welche die unterschiedlichen Behandlungszeiten berücksichtigen.</p> <p>Dabei wurde im Dossier der letztverfügbare Datenschnitt (Oktober 2018) herangezogen, da aufgrund der kumulativen Betrachtungsweise der Informationsgehalt am größten ist. Dieser Rationale folgend werden mit dieser Stellungnahme sämtliche Ergebnisse zum Zeitpunkt des jetzt letztverfügbaren Datenschnitts (Januar 2020) aktualisiert.</p> <p>Die in den Abschnitten des Studienprotokolls zur Sicherheit und Statistik enthaltenen Operationalisierungen und Definitionen entsprechen dem akzeptierten Standardvorgehen und sind damit adäquat.</p> <p>Die unterschiedliche mediane Behandlungsdauer in den Armen C und D (3,2 vs. 1,4 Monate) wurde im Dossier durch das Vorlegen von Ereigniszeitanalysen (Time-to-Event, TTE) adressiert, die auch zensierte Daten berücksichtigen. Die Betrachtung der nicht zeitadjustierten reinen Inzidenzen wäre dagegen methodisch ungeeignet. Die Nutzenbewertung stellt kein Test-, sondern ein Schätzproblem dar, daher ist zur Feststellung</p>	<p>Interventionsarm und 29 Ereignissen im Vergleichsarm.</p> <p>Weiterhin liegen Imbalancen bezüglich der Baselinecharakteristika der in die Studienarme eingeschlossenen Patienten vor. Insbesondere betrug der Anteil von Patienten mit einem IPI-Score (International Prognostic Index) von 4-5 im Interventionsarm 22,5 % und im Vergleichsarm 42,5 %. Eine Bulky-Erkrankung wiesen 25 % der Patienten im Interventionsarm und 37,5 % der Patienten im Vergleichsarm auf. Beide Charakteristika sind zumindest in frühen Therapielinien von prognostischer Relevanz. Diese zufälligen Imbalancen könnten somit zu einer Verzerrung zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab führen.</p> <p>Eine relevante Unsicherheit der Studie GO29365 besteht zudem darin, dass das im Vergleichsarm eingesetzte BR-Schema nicht den derzeit bevorzugten Behandlungsoptionen für nicht transplantierbare Patienten in der Zweitlinienbehandlung des r/r DLBCL im deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Schließlich wirkt sich limitierend aus, dass zu Morbidität und Lebensqualität anhand der Studie GO29365 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden können.</p> <p>Das Ausmaß der beschriebenen Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse wird in der</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Ausmaßes eines Effektes das 2-seitige 95%-Konfidenzintervall (KI) für das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell zu betrachten (13). Die Beantwortung dieses Schätzproblems erlaubt die Einordnung des Effektes in die Kategorien "gering", "beträchtlich" oder "erheblich". Für den Fall, dass das KI den Wert 1 enthält, ist keine Aussage über den Zusatznutzen möglich, da sowohl ein größerer als auch ein geringerer Nutzen vorliegen könnte (siehe Abb. 1). Der p-Wert stammt aus dem Logrank-Test und wird daher nur ergänzend dargestellt.</p>	<p>Gesamtbetrachtung als derart bedeutsam eingeschätzt, dass es trotz des bedeutsamen Vorteils beim Gesamtüberleben eine Quantifizierung des Zusatznutzens insgesamt nicht erlaubt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abb.1 Interpretation des KI eines Effektschätzers (der Bereich < 1 entspricht einem größeren Nutzen, der Wert 1 entspricht einem gleichen Nutzen, der Bereich > 1 entspricht einem geringeren Nutzen)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die randomisiert, kontrollierte Studie GO29365 bietet einen methodisch	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adäquaten Vergleich der Arme C und D.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. 	
V. Weitere Anmerkungen		
S. 27	<p>Patientenrelevanz des Endpunktes “Komplette Remission” Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, haben eine sehr schlechte Prognose. Die überwiegende Mehrheit spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt innerhalb weniger Monate an den Folgen der Lymphomerkrankung. In dieser Situation erfolgt die Therapie mehrheitlich mit palliativer Zielsetzung. Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) ist primäres Therapieziel.</p> <p>Wir unterstützen daher die Einschätzungen des G-BA, dass “der Endpunkt komplette Remission (CR) (...) bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet DLBCL ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung” ist, sowie dass “eine partielle Remission (...) aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant” ist (siehe Bewertung).</p> <p>Aus dem Erreichen einer kompletten Remission lässt sich nicht direkt eine für die Patienten spürbare Reduktion der unmittelbaren Krankheitssymptomatik ableiten. Eine komplette Remission ist jedoch Voraussetzung für eine Zeit</p>	<p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) war in der Studie GO 29365 definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten zum Zeitpunkt des Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation).</p> <p>Ein komplettes Ansprechen (CR) lag bei 16 Patienten (40 %) des Interventionsarms und 7 Patienten (17,5 %) des Vergleichsarms vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.</p> <p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie GO29365 wurde der Endpunkt CR anhand der modifizierten Lugano Kriterien durch</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ohne Therapie. Patientenrelevante Effekte ergeben sich in diesem spezifischen Setting zudem durch das Potential einer langfristigen Remission im Sinne einer Heilung bzw. die Möglichkeit weiterer konsolidierender Therapieansätze. Die Patienten haben die Chance, von einem palliativen zu einem kurativen Therapiesetting zu wechseln.</p> <p>Die in der Studie GO29365 verwendete Operationalisierung für den Endpunkt "Komplette Remission" entspricht dem wissenschaftlichen und klinischen Standard.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die physische und psychische Entlastung im Rahmen einer kompletten Remission, verbunden mit einer potentiellen Heilung bei anhaltender kompletter Remission bzw. des möglichen Wechsels von einem palliativen zu einem kurativen Therapiesetting, sind für Patienten relevant.</p>	<p>bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Valide Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik liegen aus der Studie GO29365 nicht vor.</p> <p>Eine Validierung des CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird das CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p>
S. 64 Abs. 3 S. 80 Abs. 4	<p>Endpunkt "Zeit bis Periphere Neuropathie"</p> <p>Das Auftreten peripherer Neuropathien (PN) ist bei der Behandlung des DLBCL insgesamt nicht selten. Die Standardtherapie für nicht vorbehandelte Patienten (R-CHOP) beinhaltet Vincristin, ein Zytostatikum mit bekannter neurotoxischer Komponente und in Bezug auf die PN vergleichbaren Wirkmechanismus wie die Wirkkomponente Monomethyl Auristatin E (MMAE, Vedotin) von Polatuzumab Vedotin. Nach Therapie mit Vincristin leiden 30-47 % der Patienten unter einer PN (14). Auch platinhaltige Zytostatika, welche in der Rezidivtherapie des DLBCL üblich sind, führen</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachweislich zu einer teils chronischen Neurotoxizität (15, 16). MMAE ist ein Mitosehemmstoff und kann eine PN hervorrufen. Dies wird bei der Patientenauswahl und Verabreichung berücksichtigt. Das Risiko eine PN oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden PN zu erleiden war im randomisierten, kontrollierten Vergleich unter der Behandlung mit Pola+BR statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit BR (HR 5,52; 95 % KI [1,61;18,86], p=0,0022). Alle PN waren von milder oder moderater Ausprägung (Pola+BR: Grad 1: 76,9 %, Grad 2: 23,1 % vs. BR: Grad 1: 50 %, Grad 2: 50 %). Es traten keine schweren (Grad \geq 3) und keine schwerwiegenden PN auf. Die Mehrheit der unter der Behandlung mit Pola+BR aufgetretenen Ereignisse sind generell durch Dosisanpassungen beeinflussbar bzw. bildeten sich nach der Therapie vollständig zurück (65,4 %). Die mediane Dauer bis zur Rückbildung lag bei 1,2 Monaten (0,0 - 22,4 Monate). Berücksichtigt werden sollte zudem, dass das betrachtete Patientenkollektiv an einer aggressiven, rasch voranschreitenden und ohne weitere Behandlung schnell zum Tode führenden Erkrankung leidet und zudem bereits mehrfach vorbehandelt war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die beobachteten PN im Arm C waren nur mild oder moderat ausgeprägt, d.h. Grad 1 und 2, und zumeist reversibel.</p>	<p>Nahezu alle Patienten des Interventions- und Vergleichsarms haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende UE In der Studie GO 29365 haben ca. 67 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 62 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) Ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad \geq 3) haben ca. 87 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 74 % der Patienten im Vergleichsarm erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Therapieabbruch wegen UE Im Interventionsarm haben ca. 33 % und im Vergleichsarm ca. 13 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 59 Abs. 1 S. 80 Abs. 1 S. 85 Tab. 28	<p>Endpunkt “Zeit bis zu Unerwünschtem Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch führte”</p> <p>Numerisch trat im Arm C (Pola+BR) bei 13 Patienten ein Therapieabbruch aufgrund eines UE im Vergleich zu 5 Patienten im Arm D (BR) auf. Dem gegenüber steht die höhere Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Krankheitsprogression oder Tod im BR-Arm (Pola+BR: 6/39, BR: 22/39), die ein konkurrierendes Risiko darstellen. Da das Konfidenzintervall des Effektschätzers aus dem Cox-Regressionsmodell die 1 umschließt, ist das Ergebnis nicht beweiskräftig und lässt keine eindeutige Aussage zu (siehe 3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse für den Endpunkt “Zeit bis zu UE, das zum Therapieabbruch führte” werden als "kein Unterschied" gewertet.</p>	<p>In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (HR von 2,79; 95 % KI: 0,98; 7,89; p-Wert: 0,0442).</p> <p>UE von besonderem Interesse</p> <p>Im Detail liegen für die UE von besonderem Interesse nur für „Periphere Neuropathie“ und „Kardiale Toxizität und Arrhythmien“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Dabei zeigt sich sowohl ein Vorteil („Kardiale Toxizität und Arrhythmien“) als auch ein Nachteil („Periphere Neuropathie“) von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.</p>
S. 19 Abs. 5 S. 39 Fn. 7 S. 75 Abs. 1 S. 79 Abs. 6 S. 82,	<p>Endpunkt Verträglichkeit</p> <p>Die G-BA-Bewertung enthält mehrere Aussagen zum Endpunkt Verträglichkeit, auf die im Nachfolgenden eingegangen wird.</p> <p><u>Ad Aussage “selektive Auswahl UEs”</u></p> <p>Die Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte umfasst die generelle (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche aufgrund von UE) und spezifische Verträglichkeit und beruht auf dem zur Dossiereinreichung aktuellen, behördlich geforderten Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 für die randomisierten Studienarme C und D.</p>	<p>Bei der Bewertung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird im vorliegenden Fall zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE berücksichtigt, dass das Konfidenzintervall zum Effektschätzer HR bei signifikantem p-Wert den Wert 1 umschließt. Zum anderen, dass ein Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE ein konkurrierendes Ereignis für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE darstellt. Ein solch konkurrierendes Ereignis kann beispielsweise eine Krankheitsprogression sein, die im vorliegenden Fall im Vergleichsarm deutlich häufiger auftrat. Patienten, die bereits wegen einer Krankheitsprogression die Therapie abgebrochen haben, können nicht erneut aufgrund eines UE abbrechen. In</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abs. 1</p> <p>S. 35, Abs.3</p> <p>S. 64ff.</p> <p>S. 80 Abs. 4</p> <p>bzgl. Arm G: S.81 Abs. 4</p>	<p>Die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte sind umfassend und beziehen sich jeweils auf die für die Bewertung relevanten Arme C und D.</p> <p>Die Darstellung und Beurteilung der spezifischen Verträglichkeit basiert auf ausgewählten UE, die auf toxikologischen, nicht-klinischen und klinischen Daten basieren. Sämtliche im Protokoll genannten UE von besonderem Interesse (siehe Protokoll 5.2.3) wurden im vorliegenden Dossier dargestellt. Die in Tabelle 22 der Bewertung genannten Punkte stellen hierbei keine prä-spezifizierten Endpunkte laut Protokoll dar, sondern dienen lediglich der Beschreibung des Sicherheitsprofils aller in der Studie GO29365 eingesetzten Studienmedikationen. Für die Beurteilung der UE nach Schweregrad wurden folgende Analysen vorgelegt: UE Grad 3 inkl. SOC/PT, UE Grad 4 inkl. SOC/PT, UE Grad 3-4 inkl. SOC/PT, UE Grad 5. Auf Basis dieser Analysen ist eine vollumfängliche Bewertung der UE nach Schweregrad möglich.</p> <p><u>Ad Aussage "Inkonsistenzen hinsichtlich der im Protokoll präspezifizierten AESI und ausgewählten UE mit den tatsächlich ausgewerteten AESI und ausgewählten UE."</u></p> <p>Das Studienprotokoll der Studie GO29365 beschreibt unter den Punkten 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4 das für die Studienmedikation (Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Bendamustin, Obinutuzumab) bisher bekannte Sicherheitsprofil. Es handelt sich hierbei nicht um die Nennung von Endpunkten, die im Rahmen der Studie erhoben und ausgewertet werden sollen, sondern um eine Beschreibung des Sicherheitsprofils der</p>	<p>den Studienunterlagen finden sich keine Angaben über a priori definierte konkurrierende Ereignisse oder eine Verwendung von Competing-Risk-Modellen um diese Problematik zu adressieren. Der Einfluss konkurrierender Ereignisse auf die Ergebnisse des Endpunkts lässt sich somit nicht abschließend beurteilen.</p> <p>In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen wird das Ergebnis zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aufgrund seiner potentiell starken Verzerrung nicht als hinreichend erachtet, um mit der erforderlichen Sicherheit in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt einen Nachteil für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab abzuleiten.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35,	<p>Studienmedikationen.</p> <p>Die Erhebung der Sicherheits-Variablen wird im Studienprotokoll unter den Punkten 5.2 und 5.3 beschrieben. Es wurden laut Protokoll alle UE erfasst, die im Laufe der Studie auftraten (Protokoll 5.3). Alle UE, die nach Exposition mit der Studienmedikation auftraten, wurden bis zum Ende der Berichtszeit (90 Tage) erfasst. Zudem sollte der Sponsor bei Auftreten von schwerwiegende UE sowie UEs von besonderem Interesse informiert werden. Nach Einschluss in die Studie, aber vor erster Exposition mit Studienmedikation wurden nur schwerwiegende UE gesammelt, die durch eine Protokoll-bedingte Intervention auftraten. Die Datenerhebung der Verträglichkeit in der Studie GO29365 ist somit vollumfänglich.</p> <p>In diesem Zusammenhang werden unter dem Punkt 5.2.3 im Protokoll UE definiert, die im regulatorischen Sinne innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor zu melden sind. Hierzu zählen Berichte bzgl. "Drug-induced liver injury" (Arzneimittel-induziertes Leberversagen), Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation, eines Tumorlysesyndroms sowie einer sekundären malignen Erkrankung. Diese Variablen werden adäquat im vorgelegten Dossier dargestellt und beschrieben.</p> <p>Darüber hinaus wurden spezifische UE der Prüfmedikation Polatuzumab Vedotin im Dossier dargestellt. Diese beschreiben das Sicherheitsprofil der Prüfmedikation Polatuzumab Vedotin ausgehend von toxikologischen, nicht-klinischen und klinischen Daten und stellen bekannte bzw. potentielle Risiken</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abs.3 S. 39 Fn. 7	<p>von Polatuzumab Vedotin dar. Im vorliegenden Dossier werden diese UE (vgl. Operationalisierungstabelle) umfassend dargestellt.</p> <p><u>Ad Aussage “Es ist nicht nachvollziehbar, ob neu in der Langzeitnachbeobachtung aufgetretene SUE mit den UE-Analysen berücksichtigt wurden.”</u></p> <p>In die Analysen zur Verträglichkeit sind alle UE eingeflossen, die im Rahmen der Studie GO29365, laut Protokoll, gemeldet wurden. Das bedeutet, dass alle UE nach erfolgter Exposition mit der Studienmedikation bis zu 90 Tage nach Beendigung der Medikation berichtet werden mussten. SUE und UE von besonderem Interesse sind zu melden, insofern der Prüfarzt davon Kenntnis erlangt, und werden in den UE-Analysen berücksichtigt.</p> <p><u>Ad Aussage “Zu diesem Datenschnitt (30.04.2018) wurden keine beobachtungszeitadjustierten Effektschätzer mitgeliefert.”</u></p> <p>Bei der Beurteilung der Verträglichkeit ist generell die Auswahl des jeweils zuletzt erhobenen Datenschnittes adäquat, da die Nachbeobachtungszeit am längsten und der Informationsgehalt somit am größten ist. Im vorliegenden Dossier ist der aktuelle Datenschnitt zur Verträglichkeit der behördlich geforderte Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 und somit adäquat. Eine zusätzliche Darstellung der Verträglichkeit, basierend auf dem Datenschnitt vom 30. April 2018, liefert keinen Erkenntnisgewinn im Vergleich zu dem späteren Datenschnitt vom 11. Oktober 2018.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Auswahl der dargestellten Sicherheits-Endpunkte war vollumfänglich und angemessen. • Zwischen den im Protokoll präspezifizierten AESI und ausgewählten UE mit den tatsächlich ausgewerteten AESI und ausgewählten UE bestehen keine Inkonsistenzen. • Alle SUE wurden in der Langzeitnachbeobachtung wie im Protokoll beschrieben berücksichtigt. • Die Betrachtung der zeitadjustierten Effektschätzer zum letzten verfügbaren Datenschnitt (im Dossier Oktober 2018) ist für die Bewertung der Sicherheit angemessen und ausreichend. 	
S. 39 Tab.10 S. 56 Tab.19 S. 58 Abs. 5 S. 59 Tab.20 S. 66 Tab.23 S. 75 Abs. 1 S. 75	<p>Nicht-stratifiziertes OS, UE SOC/PT, UE Grad ≥ 3 incl. SOC/PT In der G-BA-Bewertung wird festgestellt, dass folgende ergänzende Analysen für den Datenschnitt Oktober 2018 nicht eingereicht wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-stratifiziertes OS • Zeit bis UE SOC/PT • Zeit bis UE Grad ≥ 3 incl. SOC/PT. <p>Anbei reichen wir diese Analysen ein (7). <u>Ad Nicht-stratifiziertes OS:</u> Die Analyse bestätigt das Ergebnis der stratifizierten Analyse (Median 12,4 vs. 4,7 Monate; HR: 0,41; 95% KI [0,24; 0,72]). <u>Ad Zeit bis UE SOC/PT:</u> Die Analyse bestätigt, dass auch auf SOC/PT-Ebene kein Unterschied zwischen Pola+BR und BR besteht.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abs. 6 S. 80 Abs. 2 S. 82 Abs. 1 S. 84 Tab.28	<p><u>Ad Zeit bis UE Grad ≥ 3 incl. SOC/PT:</u> Diese Analyse bestätigt das Ergebnis der mit dem Dossier vorgelegten Analysen zur Beurteilung von UEs nach Schweregrad (UE Grad 3 incl. SOC/PT, UE Grad 4 incl. SOC/PT, UE Grad 3-4 incl. SOC/PT, UE Grad 5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis UE Grad ≥ 3" werden als "kein Unterschied" gewertet.</p>	
S. 13 Abs. 1.	<p>Obergrenze der Zielpopulation</p> <p>In der IQWiG-Bewertung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen wird festgestellt, dass zusätzlich eine theoretische Obergrenze berechenbar ist. Durch ein Ansetzen von Therapieraten im Modell sollte dem Versorgungsalltag gerecht werden, in dem Patienten mit DLBCL und sehr reduziertem Allgemeinzustand nur eine supportive Therapie erhalten könnten oder Patienten eine (Immun-)Chemotherapie ablehnen. Um die Anmerkung auf Seite 13 ["In diesen Schritten wäre zusätzlich für die Bestimmung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine Therapierate von 100 % für eine Obergrenze anzusetzen (...).] dennoch zu berücksichtigen, wurde in einer Neuberechnung alle Therapieraten auf den theoretischen Wert von 100 % gesetzt. Hierdurch ergibt sich eine Obergrenze der GKV-Zielpopulation von 1.555.</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier und der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation, die sich aus Patienten mit unterschiedlichen Anzahlen von Vortherapien und unterschiedlichen Formen des DLBCL zusammensetzt. Diesbezüglich stehen nur limitiert zugängliche epidemiologische Daten zur Verfügung, sodass die Eignung einiger verwendeter Quellen mit Unsicherheiten verbunden ist bzw. einige der vom pharmazeutischen Unternehmer getroffenen Annahmen nicht nachvollziehbar sind.</p> <p>Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der finalen Bewertung wird für die GKV-Zielpopulation eine Untergrenze von 725, ein plausibelster Wert von 1.034 und eine Obergrenze von 1.555 berücksichtigt.</p>	
	<p>1. Weitere inhaltliche Anmerkungen</p> <p>Anmerkung / Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Seite 46, in Tbl. 13:</u> In dem randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D waren alle bis auf einen Patienten im Pola-BR-Arm therapienaiv für Bendamustin. Im BR Arm lag die Rate an Patienten nach vorheriger Gabe von Bendamustin somit bei 0 % (siehe CSR Seite 129). • <u>S. 40, Abs. 6:</u> Die Angaben zu Dosisverzögerung und Dosisanpassungen wegen UEs befinden sich auf Seite 261, Tabelle 59 des Studienberichtes der Studie GO29365. Diese Informationen werden in der G-BA-Bewertung berücksichtigt. 	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Sarkozy C, Sehn LH: Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31(3):209–16.
2. 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, A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116(12):2040–5.
3. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Kymriah® (Tisagenlecleucel), Stand: März 2020; 2020.
4. Kite Pharma EU B.V.: Fachinformation YESCARTA® (Axicabtagen-Ciloleucel), Stand: Januar 2020; 2020.
5. Roche: Fachinformation POLIVY, Stand Januar 2020; 2020.
6. F. Hoffmann-La Roche Ltd.: Primary CSR Study Report GO29365: A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability, and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma., Report No. 1100670, June 2020.; 2020.
7. Roche: Zusätzliche Analysen; 2020.
8. EMA: Polatuzumab vedotin - EPAR; 2019.
9. F. Hoffmann-La Roche Ltd.: Supplemental Results Report for Study GO29365 - Arm G; 2019.
10. NCCN: B-Cell Lymphomas - Guideline, Version 1.2019 - November 30, 2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf; (2019).
11. iMEDICO: Tumorregister Lymphatische Neoplasien, Endauswertung Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL); 2019.
12. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH, Pfreundschuh M, Bleckmann A, Wulf GG et al.: Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP, An analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial; 2017.
13. IQWiG: Allgemeine Methoden - Version 5.0; 2017.
14. Stubblefield M, Burstein H, Burton A, Custodio C, Deng G, Ho M et al.: NCCN Task Force Report: Management of Neuropathy in Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; Volume 7(Supplement 5):S-1 bis S-26.
15. Beijers, Mols, Vreugdenhil: A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration; 2014.
16. 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):1726–31.

5.2 Stellungnahme: Hexal AG

Datum	<< 04.Juni.2020 >>
Stellungnahme zu	<< <i>Polatuzumab Vedotin / Polivy®</i> >>
Stellungnahme von	<< <i>Hexal AG</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hexal AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen vertreibt unter anderem das Arzneimittel Rixathon® mit dem Wirkstoff Rituximab [1. Fachinformation Rixathon®, 2019]. POLIVY® mit dem Wirkstoff Polatuzumab Vedotin wird in Kombination mit Bendamustin und Rituximab angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.</p> <p>Als Vertreiber des Wirkstoffs Rituximab, der in der vorliegenden frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Polatuzumab Vedotin als Kombinationspartner im Rahmen der zugelassenen Indikation angewendet wird, ist die Hexal AG unmittelbar betroffen und damit stellungnahmeberechtigt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Komplettes Ansprechen (CR, Complete Response)</i></p> <p>Der Endpunkt ist definiert als Anteil der Patienten mit einer CR zum Primary Response Assessment (primärer Endpunkt der Studie) [2. G-BA, Dossier Modul 4A, 2020].</p> <p>Die Analysepopulation ist die ITT-Population der Studienarme C und D. Patienten, für die keine Bewertung des Ansprechens (aus jeglichem Grund) vorliegt, werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Die Bewertung der CR erfolgt durch ein im Hinblick auf die Behandlung verblindetes Independent Review Committee (IRC) auf Basis der modifizierten Lugano-Kriterien unter Berücksichtigung der Ergebnisse der PET-CT-Bildgebung (PET, Positronen-Emissionstomographie; CT, Computertomographie). Das IRC besteht aus zwei Radiologen und einem Onkologen und bewertet das Tumoransprechen für alle Patienten auf Basis der Ergebnisse von Bildgebung und ggf. Knochenmarksbiopsien. Die Bildgebung soll zum Screening, zur Zwischenbewertung des Tumoransprechens (zwischen Zyklus 3 Tag 15 und Zyklus 4 Tag 1) und zum PRA mittels PET-CT erfolgen, zu den späteren Zeitpunkten kann auch</p>	<p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) war in der Studie GO 29365 definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten zum Zeitpunkt des Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation).</p> <p>Ein komplettes Ansprechen (CR) lag bei 16 Patienten (40 %) des Interventionsarms und 7 Patienten (17,5 %) des Vergleichsarms vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.</p> <p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie GO29365 wurde der Endpunkt CR anhand der modifizierten Lugano Kriterien durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht</p>
--	---	---

<p>eine CT ohne PET genutzt werden.</p> <p>Eine CR auf CT-Basis liegt vor, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die für die Bewertung ausgewählten Lymphknoten/Läsionen müssen in der Längsachse $\leq 1,5$ cm sein und es darf keine extralymphatische Manifestation der Erkrankung vorliegen. • Es gibt keine Nicht-Zielläsion. • Vorhandene Organvergrößerungen haben sich auf Normalmaß zurückgebildet. • Es sind keine neuen Läsionen aufgetreten. • Das Knochenmark weist zytomorphologisch einen normalen Befund auf. Falls die Morphologie nicht beurteilbar ist, muss die immunhistochemische Analyse negativ sein. <p>Eine CR auf PET-CT-Basis liegt vor, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die für die Bewertung ausgewählten Lymphknoten/Läsionen müssen in der Längsachse $\leq 1,5$ cm sein und es darf keine extralymphatische Manifestation der Erkrankung vorliegen. • Beurteilung der Nicht-Zielläsion: nicht zutreffend. • Beurteilung vorhandener Organvergrößerungen: nicht zutreffend. • Es sind keine neuen Läsionen aufgetreten. • Das Knochenmark weist keine Evidenz von FDG (Fluorodeoxyglukose)-aufnehmender Erkrankung und eine normale Zytomorphologie auf. Falls die Morphologie nicht beurteilbar ist, muss die immunhistochemische Analyse negativ sein. <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den nach dem</p>	<p>symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Valide Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik liegen aus der Studie GO29365 nicht vor.</p> <p>Eine Validierung des CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird das CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p>
--	---

präspezifizierten Faktor „Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie“ stratifizierten Analysen.

Die Erhebung des Endpunktes *Komplettes Ansprechen* erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Bewertungsgremium (IRC) anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (modifizierte Lugano-Kriterien) [3. Cheson BD, 2014] gemäß den Vorgaben der evidenz-basierten Medizin [4. Gisselbrecht C, 2018]. Daher wird der Einschätzung des G-BA den Endpunkt *Komplettes Ansprechen* in der vorgestellten Operationalisierung nicht als patientenrelevant zu klassifizieren [5. G-BA 2020], nicht gefolgt.

Vorgeschlagene Änderung:

Anerkennung als patientenrelevanten Endpunkt:

Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)

Begründung:

Das *komplette Ansprechen (CR, Complete Response)* war für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+Bendamustin/Rituximab, BR) und D (BR) als primärer Endpunkt und für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) als sekundärer Endpunkt präspezifiziert [6. EPAR Polivy (Polatuzumab vedotin), 2020, 7. Fachinformation Polivy® 140 mg, Stand 01-2020].

Der Endpunkt *komplettes Ansprechen* ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Der Endpunkt *komplettes Ansprechen (CR)* weist somit direkte Patientenrelevanz auf.

Darüber hinaus ist das *komplette Ansprechen* verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant.

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den nach dem präspezifizierten Faktor „Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie“ stratifizierten Analysen.

Die Erhebung des Endpunktes *Komplettes Ansprechen* erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Bewertungsgremium (IRC) anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (modifizierte Lugano-Kriterien) [3. Cheson BD, 2014]. Daher ist von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Das Erreichen einer CR nach Ende der Therapie ist für Patienten mit R/R DLBCL ein primäres Therapieziel. Eine CR ist die Voraussetzung für eine Zeit ohne Therapie und der damit einhergehenden Belastung. Gleichzeitig bietet eine CR das Potential einer langfristigen Remission, gegebenenfalls unter Anwendung einer konsolidierenden Therapie. Die CR stellt deshalb einen patientenrelevanten Endpunkt dar und sollte daher mindestens als ergänzender supportiver Endpunkt anerkannt werden.

Literaturverzeichnis

1. Sandoz GmbH 2019. Fachinformation Rixathon®. Stand August 2019. Verfügbar unter: www.gelbe-liste.de abgerufen am: 03.06.2020.
2. Roche Pharma AG 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Polatuzumab Vedotin (POLIVY®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3539/2020-01-16_Modul4A_Polatuzumab.pdf abgerufen am: 03.06.2020.
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. 2014. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*; 32(27):3059–68.
4. Gisselbrecht C, van den Neste E 2018. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*; 182(5):633–43.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden - Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3540/2020-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab-Vedotin_D-507.pdf abgerufen am: 03.06.2020.
6. European Medicines Agency (EMA) 2020. Polivy (Polatuzumab vedotin): EPAR Produktinformation EMEA/H/C/004870/0000 [online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf. abgerufen am: 23.04.2020.
7. Roche Registration GmbH 2020. Fachinformation Polivy® 140 mg. Stand Januar 2020. Verfügbar unter: www.rote-liste.de abgerufen am: 03.06.2020.

5.3 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/ Polivy®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Polatuzumab (Handelsname: Polivy®) ist in Kombination mit Bendamustin und Ritixumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktären diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen.</p> <p>Im Folgendem nimmt Novartis Pharma GmbH Stellung zu der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der Indikation DLBCL (2018-11-01-D-406) [1].</p> <p>Patientenrelevanz des Endpunktes Komplettes Ansprechen</p> <p>Auf Seite 27 der G-BA Dossierbewertung wird in Tabelle 4 die Patientenrelevanz der Endpunkte dargestellt. Der Endpunkt „Komplettes Ansprechen“ wurde als nicht patientenrelevant eingestuft. Auf Seite 28 wird folgendes dazu ausgeführt:</p> <p>„Der Endpunkt komplettes Ansprechen ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Das komplette Ansprechen verbunden mit einer für die Person spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant.“</p> <p>Komplettes Ansprechen (Komplettremission, CR) ist das oberste Ziel der therapeutischen Intervention im DLBCL, unabhängig von der Therapielinie. Die Qualität des Ansprechens mit Fokus auf tiefes Ansprechen ist assoziiert mit der Abwesenheit von Tumorherden, einem längeren Gesamtüberleben und der Chance auf Kuration [2, 3].</p>	<p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) war in der Studie GO 29365 definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten zum Zeitpunkt des Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation).</p> <p>Ein komplettes Ansprechen (CR) lag bei 16 Patienten (40 %) des Interventionsarms und 7 Patienten (17,5 %) des Vergleichsarms vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.</p> <p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie GO29365 wurde der</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch bei nicht kurativen Therapien ist das komplette Ansprechen von immanenter Bedeutung, da ein komplettes Ansprechen die günstigste Konstellation für eine sich anschließende Therapie mit kurativem Charakter wie der Stammzelltransplantation und der CAR-T-Zelltherapie ist.</p> <p>Da das DLBCL zu den aggressiven B-NHL-Erkrankungen zählt und die Therapie des DLBCL mit kurativer Intention erfolgt, wird der genannte Endpunkte als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Klinische Daten im relevanten Anwendungsgebiet unterstützen diese Einschätzung der Patientenrelevanz. Das Erreichen einer Remission wird als Voraussetzung für eine mögliche Heilung gesehen [4]. Es besteht eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben. Patienten mit einer Komplettremission nach Salvage-Chemotherapie zeigten ein deutlich besseres Zweijahres-Überleben als Patienten, die refraktär auf die Behandlung waren [5]. Das mediane Überleben bei Patienten mit r/r DLBCL lag bei 14,9 Monaten, wenn mit Salvage-Therapie eine Komplettremission (CR) erreicht werden konnte. Wurde nur eine Teilremission (PR) erreicht, lag das mediane Überleben lediglich bei 6,9 Monaten. Bei Patienten, die kein Ansprechen erreichen konnten, lag das mediane Gesamtüberleben nur noch bei 4,6 Monaten [3]. Da die Qualität des Therapieansprechens, insbesondere ein tiefes Ansprechen (CR), demnach mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist, wird aus Sicht von Novartis die komplette Remission als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.</p>	<p>Endpunkt CR anhand der modifizierten Lugano Kriterien durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Valide Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik liegen aus der Studie GO29365 nicht vor.</p> <p>Eine Validierung des CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird das CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit: Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der Endpunkte komplettes Ansprechen (CR) als patientenrelevant in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin. 2020 [abgerufen am 29.05.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3540/2020-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab-Vedotin_D-507.pdf.
2. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4462-9.
3. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
4. Hunter BD, Herr M, Meacham PJ, Barlaskar F, Evans AG, Burack WR, et al. Late Relapses After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(3):145-51.
5. Vose JM, Carter SL, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Randomized Phase III Trial of 131iodine-Tositumomab (Bexxar)/Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan (BEAM) Vs. Rituximab/BEAM and Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): No Difference in Progression-Free (PFS) or Overall Survival (OS) *Bood*. 2011;121(Suppl):Abstract 661.

5.4 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/Polivy®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28, Z. 1 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird der Endpunkt Komplettes Ansprechen aufgrund der primär auf bildgebenden Verfahren basierten Operationalisierung als nicht patientenrelevant eingestuft und bei der Bewertung von Polatuzumab Vedotin nicht berücksichtigt.</p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts Komplettes Ansprechen war in der Studie GO29365 definiert als Anteil der Patienten in der Intention to Treat (ITT)-Population mit einer Complete Remission (CR). Ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent Review Committee) (primärer Endpunkt) bzw. der Prüfarzt (sekundärer Endpunkt) bewertete das Tumoransprechen für alle Patienten auf Basis von körperlichen Untersuchungen, Computertomographie (CT)-Scans, Positronenemissionstomographie (PET)-Scans und Knochenmarkuntersuchungen anhand der modifizierten Lugano-Klassifikation. Die Bildgebung erfolgte zum Screening, zur Zwischenbewertung des Tumoransprechens (zwischen Zyklus 3 Tag 15 und Zyklus 4 Tag 1) und zum Primary Response</p>	<p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) war in der Studie GO 29365 definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten zum Zeitpunkt des Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation).</p> <p>Ein komplettes Ansprechen (CR) lag bei 16 Patienten (40 %) des Interventionsarms und 7 Patienten (17,5 %) des Vergleichsarms vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.</p> <p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Assessment (PRA) mittels PET-CT, zu späteren Zeitpunkten konnte auch eine CT ohne PET genutzt werden [1, 2].</p> <p>Eine CR auf PET-CT-Basis lag vor, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die für die Bewertung ausgewählten Lymphknoten/Läsionen müssen in der Längsachse $\leq 1,5$ cm sein und es darf keine extralymphatische Manifestation der Erkrankung vorliegen. • Beurteilung der Nicht-Zielläsion: nicht zutreffend. • Beurteilung vorhandener Organvergrößerungen: nicht zutreffend. Es sind keine neuen Läsionen aufgetreten. • Das Knochenmark weist keine Evidenz von Fluorodeoxyglukose (FDG)-aufnehmender Erkrankung und eine normale Zytomorphologie auf. Falls die Morphologie nicht beurteilbar ist, muss die immunhistochemische Analyse negativ sein. [1, 2] <p>Die Erfassung des Ansprechens ermöglicht eine schnelle und direkte Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention in klinischen Studien [3]. Die Erhebung des Endpunktes Komplettes Ansprechen erfolgte in Studie GO29365 anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien [4]. Des Weiteren wurde das Komplette Ansprechen von einem unabhängigen und hinsichtlich der Behandlung verblindeten Bewertungsgremium beurteilt. Diese</p>	<p>Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie GO29365 wurde der Endpunkt CR anhand der modifizierten Lugano Kriterien durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Valide Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik liegen aus der Studie GO29365 nicht vor.</p> <p>Eine Validierung des CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird das CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erhebung der Kompletten Remission ermöglicht damit eine standardisierte Vergleichbarkeit von Ergebnisse bezüglich des Ansprechens einer Therapie sowohl innerhalb einer Studie als auch zwischen Studien.</p> <p>Das Vorgehen in Studie GO29365 entspricht außerdem internationalen Behandlungsstandards. Auch in der Behandlungspraxis sind die Lugano-Kriterien international anerkannt, um die Stadieneinteilung vorzunehmen und den Therapieerfolg sowohl während der Therapie als auch nach erfolgter Therapie zu kontrollieren [5, 6]. Entsprechend der deutschen und internationaler Leitlinien erfolgt die Evaluation mit Hilfe bildgebender Verfahren wie dem PET-CT [5, 6].</p> <p>Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass das Ansprechen bzw. das Ausbleiben eines Ansprechens bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem Diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL, Diffuse Large B-Cell Lymphoma) einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf hat [7, 8] und zusätzlich relevant für die Therapieentscheidung bzw. für die Verlaufskontrolle ist [5]. Das Erreichen einer CR nach Ende der Therapie ist für Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL ein primäres Therapieziel. Eine tiefe Remission ist die Voraussetzung für eine Zeit ohne Therapie und der damit einhergehenden Belastung. Gleichzeitig bietet eine CR das Potential einer langfristigen Remission [9]. Die Tiefe des Ansprechens spiegelt</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich auch im Gesamtüberleben der Patienten wider. So zeigten DLBCL Patienten mit einem Kompletten Ansprechen nach einer Salvage-Therapie ein besseres 2-Jahres-Überleben als refraktäre Patienten [7]. In der SCHOLAR-1 Studie wurde gezeigt, dass das mediane Überleben bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL bei 14,9 Monaten lag, wenn mit einer Salvage-Therapie eine CR erreicht werden konnte. Bei Patienten, die nur eine Partielle Remission erzielten, lag das mediane Überleben bei 6,9 Monaten, bei Patienten, die kein Ansprechen erreichten, lag dies nur noch bei 4,6 Monaten [8].</p> <p>Der G-BA merkt in seiner Bewertung zu Polatumab Vedotin an, dass das Komplette Ansprechen verbunden mit einer für die Person spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, grundsätzlich patientenrelevant ist [1]. Nach Cheson et al. 2007 müssen für das Vorliegen einer CR strenge Kriterien erfüllt sein, darunter an erster Stelle das vollständige Verschwinden sämtlicher klinisch nachweisbarer Krankheitserscheinungen und krankheitsbezogener Symptome [10]. Die klinische Symptomatik des DLBCL wird durch die Lokalisation der Manifestationen bestimmt und kann daher sehr unterschiedlich sein [5]. So können Schwellungen im Nacken, in den Achselhöhlen oder der Leistengegend auftreten. Prinzipiell sind der Befall jeder Lymphknotenregion und ein Befall aller extranodalen Strukturen des menschlichen Körpers möglich. Als B-Symptome bezeichnete systemische Symptome, die bei etwa einem Drittel der Patienten auftreten, sind beispielsweise</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber [11]. Eine CR sollte mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme dieser Krankheitssymptome verbunden sein. Damit stellt eine CR ein patientenrelevantes Ereignis dar.</p> <p>Des Weiteren ist ein Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Denn ein Ausbleiben des Ansprechens ist für Patienten einem baldigen Versterben gleichzusetzen. Auch Patienten, bei denen eine Krebserkrankung ohne belastende körperliche Symptome verläuft, leiden an psychischen Symptomen. Häufig sind Patienten zunächst überwältigt von der Diagnose, sowohl bei <i>de novo</i> Erkrankungen als auch bei einem Rezidiv, und benötigen mehrere Stunden bis Tage, um diese schwerwiegende Veränderung in ihrem Leben zu realisieren und einzuordnen [12, 13]. Ein vollständiges Ansprechen ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung. Die Lebensqualität wird von Patienten ohne Progress insgesamt als besser beurteilt, wohingegen Patienten [14], die von ihrem Progress erfahren, häufig schockiert, wütend, traurig oder verängstigt reagieren [13].</p> <p>Der Endpunkt Komplettes Ansprechen ist zusammenfassend aus folgenden Gründen als patientenrelevant einzustufen:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Standardisierte Erhebung des Kompletten Ansprechens zur Vergleichbarkeit von Studienergebnissen• Beurteilung des Kompletten Ansprechens anhand Lugano-Kriterien bildet internationalen Behandlungsstandard ab• Das Erreichen einer CR birgt das Potential einer langfristigen Remission und steht in Korrelation mit längerem Gesamtüberleben• Eine CR kann durch den Rückgang von Läsionen mit der spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden sein• Patienten ohne Progress weisen eine bessere Lebensqualität auf• Psychische Belastung der Patienten durch das Ausbleiben eines Ansprechens <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Komplettes Ansprechen sollte vom G-BA in einer primär auf bildgebenden Verfahren basierten Operationalisierung als patientenrelevant anerkannt werden.</p>	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response)
CT	Computertomographie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
FDG	Fluorodeoxyglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to Treat
PET	Positronenemissionstomographie
PRA	Primary Response Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3540/2020-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab-Vedotin_D-507.pdf. [Zugriff am: 27.05.2020]
2. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Polatuzumab Vedotin (POLIVY®). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3539/2020-01-16_Modul4A_Polatuzumab.pdf. [Zugriff am: 27.05.2020]
3. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 28.05.2020]
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
5. Ulrich Dührsen, Michael A. Fridrik, Wolfram Klapper, Norbert Schmitz Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 27.05.2020]
6. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
7. Vose JM, Carter SL, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Randomized Phase III Trial of 131iodine-Tositumomab (Bexxar)/Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan (BEAM) Vs. Rituximab/BEAM and Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): No Difference in Progression-Free (PFS) or Overall Survival (OS). *Blood*. 2011;118(21):661.
8. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
9. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol*. 2017;92(2):161-70.
10. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
11. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2017.
12. National Cancer Institute. Feelings and Cancer. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>. [Zugriff am: 29.05.2020]
13. National Cancer Institute. When Cancer Returns. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 29.05.2020]
14. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. *European Journal of Cancer Care*. 2001;10(1):36-47.

5.5 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.Juni 2020
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/Polivy®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28, Zeile 1 ff	<p>Anmerkung: Aus Sicht von MSD sollte der Endpunkt vollständiges Ansprechen (CR, Complete Response) wie vom pU gefordert als patientenrelevant eingestuft werden.</p> <p>Begründung: Das vollständige Ansprechen (CR, Complete Response) war für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) als primärer Endpunkt präspezifiziert und wurde durch ein verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent Review Committee) beurteilt [1]. Die Beurteilung des vollständigen Ansprechens erfolgte anhand der modifizierten Lugano-2014 Ansprechkriterien (Cheson et al. 2014) [2]. Der G-BA beschreibt den Endpunkt komplettes Ansprechen bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet als „einen wichtigen Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung“, sieht ihn aber nur verbunden mit einer für die Person spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen als für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Da die hier vorliegende Operationalisierung auf primär bildgebenden Verfahren basiert, erkennt der G-BA den Endpunkt „Complete Response“ nicht als patientenrelevant an [3]. Ein vollständiges Ansprechen ist bei hämatoonkologischen</p>	<p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) war in der Studie GO 29365 definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten zum Zeitpunkt des Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation).</p> <p>Ein komplettes Ansprechen (CR) lag bei 16 Patienten (40 %) des Interventionsarms und 7 Patienten (17,5 %) des Vergleichsarms vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.</p> <p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankungen, wie dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, eine Voraussetzung für eine potentiell kurative Folgetherapie. Dies gilt auch für Patienten, die ursprünglich nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen. Somit ist der Endpunkt vollständiges Ansprechen in jedem Fall als patientenrelevant zu berücksichtigen, auch wenn er mittels bildgebender Verfahren erhoben worden ist.</p>	<p>Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie GO29365 wurde der Endpunkt CR anhand der modifizierten Lugano Kriterien durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Valide Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik liegen aus der Studie GO29365 nicht vor.</p> <p>Eine Validierung des CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird das CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p>

Literaturverzeichnis:

1. Dossier Roche Pharma AG. Polatuzumab Vedotin Modul 4A. Stand 16.01.2020. Zugriff unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3539/2020-01-16_Modul4A_Polatuzumab.pdf
2. Cheson B et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586.
3. G-BA Nutzenbewertung. Polatuzumab Vedotin. Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Stand 15.05.2020. Zugriff unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3540/2020-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab-Vedotin_D-507.pdf

5.6 Stellungnahme: Celgene GmbH

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin (Polivy®) Vorgangsnummer 2020-02-15-D-507
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 27 ff	<p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunkts komplette Remission (complete remission, CR):</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wurde der Endpunkt komplette Remission (CR) nicht als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Celgene stimmt den Ausführungen des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts CR zu. Im Abschlussbericht zur Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung davon auszugehen ist, dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“ (IQWiG 2019). Der damit verbundene Endpunkt CR wird daher als patientenrelevant betrachtet.</p> <p>Eine CR, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Der Endpunkt CR ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung.</p>	<p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) war in der Studie GO 29365 definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten zum Zeitpunkt des Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation).</p> <p>Ein komplettes Ansprechen (CR) lag bei 16 Patienten (40 %) des Interventionsarms und 7 Patienten (17,5 %) des Vergleichsarms vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.</p> <p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Patientinnen und Patienten mit primärem Induktionsversagen oder Rezidiv nach primärer Chemoimmuntherapie wird die Prognose entscheidend vom Ansprechen auf die Salvagetherapie bestimmt. Ohne Behandlung oder bei fehlendem Ansprechen auf eine Behandlung verläuft die Erkrankung regelhaft tödlich, meist innerhalb von Monaten (IQWiG 2019). So wird ein Ansprechen vor einer autologen Stammzelltransplantation (autoSZT) auf ein induzierendes Salvageregime vorausgesetzt. Im frühen Rezidiv oder nach Progress wird in den Leitlinien ein platinbasiertes Regime als Salvagetherapie aufgeführt, z. B. R-ICE oder R-DHAP. Bei Patienten, die ein Ansprechen auf die Induktions-Salvagetherapie zeigen, soll mit einer anschließenden Hochdosistherapie (BEAM-Protokoll) und autoSZT konsolidiert werden. Für Patienten, die sich nicht für eine autoSZT eignen, werden Immunchemotherapien wie z.B. R-GemOx, R-ICE, R-ESHAP oder R-DHAP empfohlen (DGHO 2018; NCCN 2019, Tilly 2015).</p> <p>Patienten, die aufgrund eines fehlenden Ansprechens auf eine Salvage-Chemotherapie, ihres Alters oder möglicher Komorbiditäten als nicht transplantationsfähig einzustufen sind, sowie Patienten, welche nach Transplantation ein Rezidiv erleiden, stehen einem limitierten Therapiespektrum gegenüber. So musste bislang für Patienten, deren Lymphom refraktär auf die letzte</p>	<p>GO29365 wurde der Endpunkt CR anhand der modifizierten Lugano Kriterien durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Valide Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik liegen aus der Studie GO29365 nicht vor.</p> <p>Eine Validierung des CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird das CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie war oder die innerhalb von 12 Monaten nach einer autoSZT rezidierten, von einer objektiven Ansprechrate von 26 % und einem medianen Gesamtüberleben von 6,3 Monaten für die Folgelinien ausgegangen werden (Crump 2017).</p> <p>Bei Ansprechen auf ein Induktionsregime kann die alloSZT bei Patienten im Frührezidiv in der Zweitlinie in Erwägung gezogen werden (DGHO 2018). Ansonsten wird laut der DGHO Leitlinie und der europäischen ESMO-Leitlinie eine alloSZT erst ab der dritten Therapielinie als kurative Möglichkeit angestrebt (Glass 2014; Tilly 2015). Das Ansprechen auf die Induktions-Salvagetherapie ist eine wichtige Voraussetzung für ein positives Therapieergebnis nach alloSZT (Rigacci 2012; Sirvent 2010).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der kompletten Remission als patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Crump M., Neelapu S. S., Farooq U. et al. 2017. *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood 130 (16), S. 1800–1808.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: November 2018*. ICD10: C83.3. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/pdf/index.pdf>, abgerufen am: 03.06.2020.
3. Glass B., Hasenkamp J., Wulf G. et al. 2014. *Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial*. Lancet Oncology 2014 (15 (7)), S. 757–766.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. *N17-02 - Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen - Abschlussbericht - Version 1.0: Stand 26.03.2019*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>, abgerufen am: 03.06.2020.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019. *B-Cell Lymphomas: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 7.2019*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf, abgerufen am: 18.12.2019.
6. Rigacci L., Puccini B., Doderio A. et al. 2012. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study*. Annals of hematology 91 (6), S. 931–939.
7. Sirvent A., Dhedin N., Michallet M. et al. 2010. *Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 16 (1), S. 78–85.
8. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. 2015. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 26 (Suppl 5), S. v116-125.

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05. Juni 2020
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin (Polivy®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2020 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Polatuzumab Vedotin (Polivy®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Polatuzumab Vedotin ist zugelassen in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. Die Zulassung erfolgte unter Auflagen (conditional approval).</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht die G-BA-Geschäftsstelle anhand einer randomisierten Phase-II-Studie deutliche Vorteile beim Gesamtüberleben (im Median 12,4 [9,0; 28,0] Monate vs. 4,7 [3,7; 8,3] Monate; HR 0,40 [0,23; 0,70]; p-Wert=0,0011) und negative Effekte bei Nebenwirkungen. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. um das Komplettansprechen, welches nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht patientenrelevant eingeschätzt wird, der aber primärer Endpunkt der Studie war. Der Ausschluss des Endpunkts widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkt als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) war in der Studie GO 29365 definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten zum Zeitpunkt des Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation).</p> <p>Ein komplettes Ansprechen (CR) lag bei 16 Patienten (40 %) des Interventionsarms und 7 Patienten (17,5 %) des Vergleichsarms vor. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.</p> <p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie GO29365 wurde der Endpunkt CR anhand der modifizierten Lugano Kriterien durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Valide Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik liegen aus der Studie GO29365 nicht vor.</p> <p>Eine Validierung des CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird das CR in der vorliegenden Bewertung als</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.8 Stellungnahme: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Datum	5. Juni 2020
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance</i>
Datum	05. Juni 2020

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

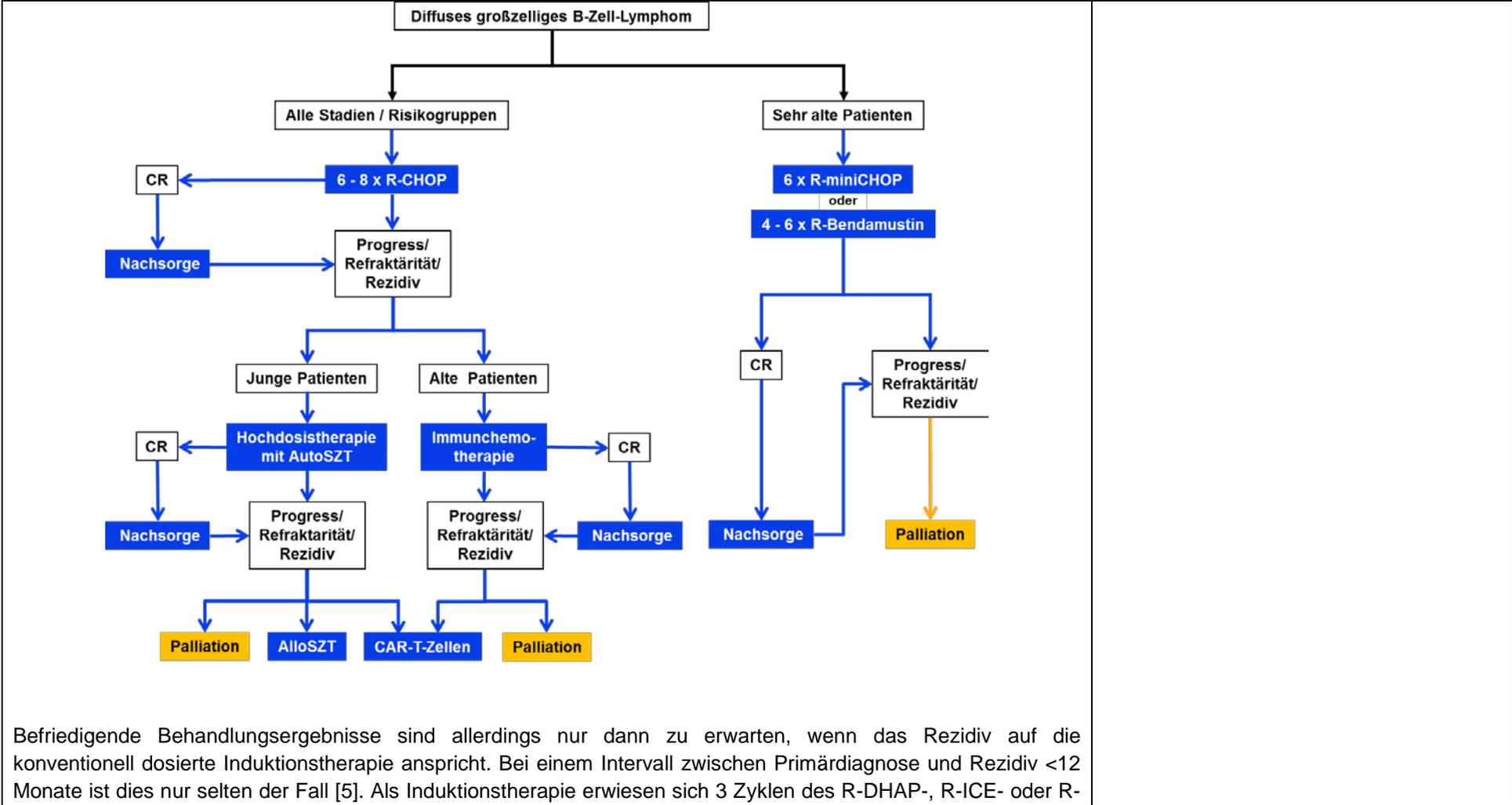
Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Mit dem Verfahren zu Polatuzumab Vedotin (Polivy®) beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird ein weiteres, neues Arzneimittel für die Therapie von Patienten* mit aggressiven Lymphomen bewertet. Polatuzumab Vedotin ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer randomisierten Studie mit 80 Patienten zum Vergleich der Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab gegenüber Bendamustin / Rituximab vor.• Polatuzumab Vedotin führt in der Kombination zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,36; Median 5,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,42; Median 7,7 Monate).• Polatuzumab Vedotin ist wirksam und insgesamt gut verträglich. Die Therapie kann ambulant durchgeführt werden.• Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie.• Die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin auf der Basis der vorliegenden Daten ist eingeschränkt. Gründe sind<ul style="list-style-type: none">○ fehlender Vergleich mit den in Deutschland gebräuchlicheren, platinhaltigen Therapieschemata○ geringe Patientenzahl in der Zulassungsstudie○ fehlende Aktualisierung der Überlebensdaten	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ fehlende Daten zur Lebensqualität. <p>Polatuzumab Vedotin ist eine wirksame und insgesamt gut verträgliche, neue Therapieoption bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL. Das Arzneimittel ist sehr schnell in der Versorgung akzeptiert worden. Zur nachhaltigen Bewertung des Zusatznutzens sind weitere Daten erforderlich.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien. Die Heilungsrate von Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [1], siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>GDP-Protokolls als gleichwertig [6, 7, 8]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [1]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert [9]. Patienten mit zweitem Rezidiv und Ansprechen auf eine erneute Induktionstherapie sind Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation [10, 11].</p> <p>Mit der Zulassung von zwei CAR-T-Zellprodukten zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vortherapien stehen seit August 2018 Alternativen zur Verfügung. Die Rate kompletter Remission liegt bei etwa 50%, die Rate langdauernder Remission und möglicherweise von Heilung bei 30-40% [12 - 15].</p> <p>Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation oder CAR-T-Zellen ist neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept indiziert. In dieser Situation gibt es bisher keine Standardtherapie. Eingesetzt werden vor allem Anti-CD20-Antikörper und Zytostatika, z. B. Platinderivate. Die Prognose dieser Patienten ist schlecht [16].</p> <p>Polatuzumab Vedotin ist ein neues Arzneimittel, es gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Polatuzumab Vedotin besteht aus einem Anti-CD79b-Antikörper und Auristatin E, einem Mikrotubulus-Inhibitor. Polatuzumab Vedotin wird intravenös über 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen appliziert. Daten randomisierter Studien zur Therapie von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>																	
<p>Tabelle 1: Randomisierte Studien zur Therapie des rezidivierten/refraktären DLBCL nach mindeten einer Vortherapie</p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 1102 300 1217">Studie</th> <th data-bbox="306 1102 510 1217">Patienten</th> <th data-bbox="517 1102 721 1217">Kontrolle</th> <th data-bbox="728 1102 931 1217">Neue Therapie</th> <th data-bbox="938 1102 1016 1217">N¹</th> <th data-bbox="1023 1102 1205 1217">CR²</th> <th data-bbox="1211 1102 1350 1217">PFÜ³ (HR⁴)</th> <th data-bbox="1357 1102 1518 1217">ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="138 1222 300 1377">Pettengell [17]</td> <td data-bbox="306 1222 510 1377">Drittlinie oder später</td> <td data-bbox="517 1222 721 1377">Wahl des Zentrums</td> <td data-bbox="728 1222 931 1377">Pixantron</td> <td data-bbox="938 1222 1016 1377">140</td> <td data-bbox="1023 1222 1205 1377">5,7 vs 20⁶ p = 0,021</td> <td data-bbox="1211 1222 1350 1377">2,6 vs 5,3 0,60⁷ p = 0,005</td> <td data-bbox="1357 1222 1518 1377">7,6 vs 10,2 0,79 n. s.⁸</td> </tr> </tbody> </table>		Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ³)	Pettengell [17]	Drittlinie oder später	Wahl des Zentrums	Pixantron	140	5,7 vs 20 ⁶ p = 0,021	2,6 vs 5,3 0,60 ⁷ p = 0,005	7,6 vs 10,2 0,79 n. s. ⁸
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ³)										
Pettengell [17]	Drittlinie oder später	Wahl des Zentrums	Pixantron	140	5,7 vs 20 ⁶ p = 0,021	2,6 vs 5,3 0,60 ⁷ p = 0,005	7,6 vs 10,2 0,79 n. s. ⁸										

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sehn [18]	Zweitlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet	Bendamustin + Rituximab	Bendamustin + Rituximab + Polatuzumab Vedotin	80	17,5, vs 40 p = 0,026	3,7 vs 9,5 0,36 p < 0,001	4,7 vs 12,4 0,42 p = 0,002	
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² CR – komplette Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht;</p> <p>Polatuzumab Vedotin (Polivy®) wurde im Januar 2020 in der EU für die Therapie von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Polatuzumab Vedotin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. In der klinischen Situation differenzieren wir auch zwischen Zweit- und Drittlinientherapie, beide Indikationen sind von der Zulassung für Polatuzumab Vedotin erfasst. Eine etablierte Therapieoption in der Zweitlinie ist R-GemOx (Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab). Weitere Therapieregime, die auch in der Drittlinientherapie eingesetzt werden, sind R-Benda (Bendamustin / Rituximab) [19], R-Gem (Gemcitabin) oder Pixantron eingesetzt werden.</p>	<p>Eine relevante Unsicherheit der Studie GO29365 besteht zudem darin, dass das im Vergleichsarm eingesetzte BR-Schema nicht den derzeit bevorzugten Behandlungsoptionen für nicht transplantierbare Patienten in der Zweitlinienbehandlung des r/r DLBCL im deutschen Versorgungskontext entspricht.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie GO29365. Primärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf dem Datenschnitt vom 11. Oktober 2018.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journals publiziert [20].</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit DLBCL. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist in der palliativen Situation relevant, von größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve. Die Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab führt gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (HR 0,42; Median 7,7 Monate).</p> <p>Die publizierten Daten [19] umfassen eine längere Nachbeobachtungszeit als die Daten des Dossiers.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, liegen Ergebnisse der Studie GO29365 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der Kombination Bendamustin mit Rituximab vor. Aus der mehrarmigen Studie wird für die Bewertung der randomisiert kontrollierte Vergleich der Studienarme C</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab führt gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,36; Median 5,8 Monate).</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer</p> <p>Die Raten kompletter Remissionen liegt unter Polatumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab bei 40%, signifikant höher als im Kontrollarm.</p>	<p>(Interventionsarm) und D (Vergleichsarm) herangezogen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Polatumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab. Gegenüber einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab zeigt sich ein bedeutsamer Vorteil.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie leider nicht erhoben.</p>	<p>Aus den vorliegenden Ergebnissen zum Morbiditätsendpunkt komplettes Ansprechen lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Hinsichtlich der Symptomatik können die Ergebnisse zum Neuropathie-spezifischen Fragebogen TINAS aufgrund seiner fehlenden Validität nicht herangezogen werden.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in unter Polatumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab höher als im Kontrollarm. Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4, die häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (46,2%), Thrombozytopenie (41,0%) und Anämie (28,2%). Die Transfusionsfrequenz war in den beiden Studien nicht unterschiedlich.</p> <p>Bei 43,6% der Patienten trat eine periphere Neuropathie im Grad 1/2 auf.</p> <p>Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war unter Polatumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab höher als im Kontrollarm (33,3% vs 12,8%).</p>	<p>Zur gesundheitsbezogenen</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist umfassend. Er enthält keinen Vorschlag zum Zusatznutzen. Positive Effekte werden bei der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und der Reduktion von Kardiotoxizität gesehen. Negative Effekte werden bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, und bei der peripheren Neuropathie gesehen.</p>	<p>Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben, daher kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der Lebensqualität getroffen werden.</p>
	<p>4. 5. Bericht des IQWiG</p> <p>Aufgrund der bisherigen Erfahrungen schätzen wir die Zahl der Patienten auf 600 – 1.000/Jahr.</p>	<p>Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Mit Polatuzumab Vedotin steht nach Brentuximab Vedotin ein weiteres Antikörper-Drug-Konjugat für die Behandlung von Patienten mit aggressiven Lymphomen zur Verfügung. Die Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab führt gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer sehr deutlichen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Polatuzumab Vedotin wurde nach seiner Markteinführung sehr schnell in der Versorgung akzeptiert. Das hat unglücklicherweise aktuell zum Risiko eines Versorgungsengpasses bis zur Anpassung der Produktionskapazität geführt [21].</p> <p>Ist Polatuzumab Vedotin der neue Standard in der Therapie von Patienten mit</p>	<p>In der Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird berücksichtigt, dass die Ergebnisse aus Studie GO29365 mit wesentlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet sind. Eine Unsicherheit der Studie GO29365 besteht in ihrer geringen Stichprobengröße von nur jeweils 40 in den Interventions- und Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten. Entsprechend beruhen alle vorliegenden Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten auf</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rezidiertem/refraktärem DLBCL, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind? Hier gibt es noch offene Fragen:</p> <p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>In Deutschland werden in der Versorgung häufig Platin-haltige Therapieregime eingesetzt, z. B. Rituximab/Gemcitabin/Oxaliplatin (R-GemOx). Basis war eine Phase-II-Studie mit einer Rate kompletter Remission von >60% und einer Rate ereignisfreien Überlebens nach 2 Jahren von >40%. Bendamustin / Rituximab wird auch eingesetzt [19], aber nicht als hochwirksam eingeschätzt. Bendamustin ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Relevant werden die Ergebnisse von POLARGO sein, einer randomisierten Phase-III-Studie zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin / R-GemOx versus R-GemOx.</p> <p><u>Nachhaltigkeit</u></p> <p>Von hoher Bedeutung für die Akzeptanz von Polatuzumab Vedotin sind Daten zur Nachhaltigkeit des Remissionseffektes. Die Daten des Dossiers scheinen nicht die zuletzt publizierten Daten der Zulassungsstudie zu enthalten.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Ebenfalls von hoher Bedeutung für die Akzeptanz eines neuen Arzneimittels in der palliativen Situation sind die belastenden Nebenwirkungen. Die unter Vedotin charakteristische periphere</p>	<p>vergleichsweise geringen Fallzahlen. Insbesondere die Effektschätzung zum Gesamtüberleben beruht lediglich auf 26 Ereignissen im Interventionsarm und 29 Ereignissen im Vergleichsarm.</p> <p>Weiterhin liegen Imbalancen bezüglich der Baselinecharakteristika der in die Studienarme eingeschlossenen Patienten vor. Insbesondere betrug der Anteil von Patienten mit einem IPI-Score (International Prognostic Index) von 4-5 im Interventionsarm 22,5 % und im Vergleichsarm 42,5 %. Eine Bulky-Erkrankung wiesen 25 % der Patienten im Interventionsarm und 37,5 % der Patienten im Vergleichsarm auf. Beide Charakteristika sind zumindest in frühen Therapielinien von prognostischer Relevanz. Diese zufälligen Imbalancen könnten somit zu einer Verzerrung zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab führen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neuropathie tritt formal fast nur im Grad 1/2 auf, das kann jedoch bereits sehr einschränkend für tägliche Verrichtungen sein. Hier sind Daten aus dem Patienten-Reported-Outcome erforderlich.</p> <p>Polatuzumab Vedotin ist eine wirksame Erweiterung der Therapieoptionen bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL. Polatuzumab Vedotin ist wirksam und insgesamt gut verträglich. Die Therapie kann ambulant durchgeführt werden.</p>	<p>Eine relevante Unsicherheit der Studie GO29365 besteht zudem darin, dass das im Vergleichsarm eingesetzte BR-Schema nicht den derzeit bevorzugten Behandlungsoptionen für nicht transplantierbare Patienten in der Zweitlinienbehandlung des r/r DLBCL im deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Schließlich wirkt sich limitierend aus, dass zu Morbidität und Lebensqualität anhand der Studie GO29365 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden können.</p> <p>Das Ausmaß der beschriebenen Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse wird in der Gesamtbetrachtung als derart bedeutsam eingeschätzt, dass es trotz des bedeutsamen Vorteils beim Gesamtüberleben eine Quantifizierung des Zusatznutzens insgesamt nicht</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erlaubt. In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Literaturverzeichnis

1. Dührsen U et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, November 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al.: Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 381:1817-1826, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X)
3. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J: Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br. J Haematol* Feb 10, 2019. DOI: [10.1111/bjh.15778](https://doi.org/10.1111/bjh.15778)
4. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al.: Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 368:1408-1416, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214561)
5. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545. PMID: [7477169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/)
6. 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; 28:4184-4190. DOI: [10.1200/JCO.2010.28.1618](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618)
7. Turki AT, Lamm W, Liebrechts T, Dührsen U: R-ICE Chemotherapy With or Without Autologous Transplantation for Elderly Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas *Oncol Res Treat* 41:534-538, 2018. DOI: [10.1159/000489717](https://doi.org/10.1159/000489717)
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* 32:3490-3496, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.53.9593](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593)
9. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:4462-4469. DOI: [10.1200/JCO.2012.41.9416](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416)
10. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29:1342-1348. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.2596](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2596)
11. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:757-766. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)
12. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 377:2531-2544, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)

13. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al.: Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018 Nov 30 (Epub ahead of print). DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
14. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 377:2545-2554, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
15. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 380:45-56, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1804980](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980)
16. Glass B, Dohm AJ, Trümper LH et al.: Refractory or Relapsed Aggressive B-cell Lymphoma Failing (R)-CHOP: An Analysis of Patients Treated on the RICOVER-60 Trial *Ann Oncol* 28:3058-3064, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx556](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx556)
17. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al.: Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet Oncol* 13:696-706, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70212-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70212-7)
18. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al.: Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38:155-165, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
19. Omachi K, Niitsu N, Uchida T et al.: Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma *J Clin Oncol* 31:2103-2109, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.46.5203](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5203)
20. Sehn LH, Mastasar MJ, Flowers CR et al.: Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study *Blood* 134 (Suppl_1): 4081, 2019. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123449>

<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/versorgungsempfehlung/polatuzumab-vedotin-20200514.pdf>

5.9 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Georg Lenz

Datum	05. Juni 2020
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin / POLIVY
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Georg Lenz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43, Abs. 5 bzw. Z. 29-31	<p>Baseline-Charakteristika der Studie GO29365</p> <p>Auf Grund der insgesamt doch kleinen Fallzahl an innerhalb der GO29365 Studie behandelten Patienten sind Imbalancen bzgl. der Baseline-Charakteristika sehr schwer festzustellen, da schon einzelne Patienten trotz einer adäquat durchgeführten Randomisierung zu einer vermeintlichen Ungleichverteilung führen können.</p> <p>Rein numerisch gibt es sicherlich bei manchen Baseline Charakteristika zwischen den Studienarmen C und D kleine Unterschiede. In Anbetracht der Größe des Effekts beim Gesamtüberleben ist es jedoch sehr wahrscheinlich, dass diese vernachlässigbar sind.</p> <p>Weiterhin sind Risikofaktoren wie der International Prognostic Index (IPI) oder das Vorliegen einer „Bulky disease“ nicht in der Rezidivsituation validiert. Insofern ist unklar, ob das Vorliegen dieser Risikofaktoren tatsächlich mit einem schlechteren Gesamtüberleben einhergeht oder nicht.</p>	<p>Imbalancen liegen bezüglich der Baselinecharakteristika der in die Studienarme eingeschlossenen Patienten vor. Insbesondere betrug der Anteil von Patienten mit einem IPI-Score (International Prognostic Index) von 4-5 im Interventionsarm 22,5 % und im Vergleichsarm 42,5 %. Eine Bulky-Erkrankung wiesen 25 % der Patienten im Interventionsarm und 37,5 % der Patienten im Vergleichsarm auf. Beide Charakteristika sind zumindest in frühen Therapielinien von prognostischer Relevanz. Diese zufälligen Imbalancen könnten somit zu einer Verzerrung zugunsten von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab führen.</p>

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

B. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (D-507)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Juni 2020

von 11.14 Uhr bis 12.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Herr Dr. Anton
Frau Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Dr. Finzsch
Herr Dr. Moik

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Hexal AG:**

Herr Dr. Kirsch
Herr Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Frau Koeppel
Frau Pitz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Jansen
Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Reinhard
Frau Schwarz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Ladinek
Herr Martin
Frau Dr. Roske
Herr Dr. Weiland

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Trümper
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **GLA German Lymphoma Alliance:**

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Münster:**

Herr Prof. Dr. Lenz

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:14 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur mündlichen Anhörung Stellungnahmeverfahren Polatuzumab Vedotin zur Anwendung beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom in Kombination mit Benadmustin und Rituximab. Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen, die sich auf die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 15. Mai dieses Jahres beziehen. Wir sprechen über ein Orphan, deshalb die Dossierbewertung der FB Med. Die Stellungnahmen kommen zum einen von Roche Pharma AG als pharmazeutischen Unternehmer, dann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie und von der German Lymphoma Alliance GLA, von Herrn Prof. Dr. Lenz, von der Hexal AG, von Novartis Pharma GmbH, von Gilead Sciences GmbH, von MSD SHARP & DOHME GmbH, von Celgene GmbH und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Weil wir Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also Roche Pharma AG, müssten anwesend sein: zum einen Herr Ladinek, Herr Martin, Frau Dr. Roske und Herr Dr. Weiland, ja, für die Uni Münster müsste Herr Prof. Lenz anwesend sein, ja, für die GLA Herr Prof. Dreger – er meldet sich nicht –, für die DGHO Herr Wörmann und Herr Prof. Trümper, für Celgene Herr Dr. Anton und Frau Schmidt, ja, Herr Dr. Finzsch und Herr Dr. Moik für Gilead, ja, dann Herr Dr. Kirsch und Herr Dr. Müller für Hexal, Frau Köppel und Frau Pilz für MSD, ja, Frau Dr. Reinhard und Frau Schwarz für Novartis, ja, Herr Dr. Rasch für den vfa, Herr Werner fehlt. Alles klar.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung der Fachberatung Medizin darzustellen. Dann schauen wir, ob Herr Dreger mittlerweile da ist und danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für die Firma Roche? – Frau Dr. Roske, bitte schön.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte vorstellen dürfen. Bevor ich beginne, möchte ich meine Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen.

Herr Dr. Weiland (Roche Pharma): Guten Morgen! Mein Name ist Markus Weiland. Ich vertrete die Medizin.

Herr Martin (Roche Pharma): Guten Morgen. Cedric Martin ist mein Name. Ich bin für die Biostatistik zuständig.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Mein Name ist Anne-Eve Roske, und ich bin Teamleiter in der HTA-Abteilung von Roche.

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, im weiteren Pola-BR genannt, wird zur Behandlung vorbehandelter erwachsener Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, angewendet. Im Weiteren würde ich die Abkürzung DLBCL verwenden. Das DLBCL ist eine seltene, sehr aggressive Erkrankung. Alle Patienten im Anwendungsgebiet haben auf mindestens eine Vortherapie nicht angesprochen oder ein Rezidiv erlitten. Diese Patienten haben eine sehr schlechte Prognose. Die Mehrzahl spricht auch auf weitere

Therapieansätze nicht an und verstirbt innerhalb weniger Monate an den Folgen der aggressiven Lymphom-Erkrankung. Der therapeutische Bedarf ist daher für diese Patienten sehr hoch.

In dieser Situation erfolgte die Therapie bislang mit palliativer Intention. Mit der Zulassung von CAR-T-Zell-Therapien ab der dritten Therapielinie und jetzt Polatuzumab ab der Zweitlinie kann für einen Teil dieser Patienten die Behandlung sogar kurativ sein. Der Nachweis des Zusatznutzens von Polatuzumab basiert in dieser seltenen Erkrankung auf einem randomisiert kontrollierten Vergleich gegenüber einer Standardtherapie BR. Polatuzumab ist der erste Wirkstoff im Anwendungsgebiet, für den eine solche Evidenz vorliegt.

Das mediane Gesamtüberleben wird bei dieser aggressiven Erkrankung mit bisher in dieser Situation infausten Prognose um mehr als das Zweieinhalbfache verlängert. Das Mortalitätsrisiko ist mehr als halbiert. Die Zahl der Patienten mit kompletter Remission konnte mehr als verdoppelt werden.

Mit der Stellungnahme konnten wir den nun verfügbaren Datenschnitt vom Januar 2020 mit Studienbericht vom 3. Juni ganz aktuell einreichen. Dieser Abschlussbericht ist Auflage der Europäischen Zulassungsbehörde im Rahmen der konditionalen Zulassung und wird aktuell auch an die EMA übermittelt. Dieser Datenschnitt zeigt erneut die Konsistenz der Ergebnisse des randomisiert kontrollierten Vergleichs. Die Patienten sind zu diesem Zeitpunkt im Mittel 42 Monate beobachtet. Nach zwei Jahren erreichen von denen mit Pola-BR behandelten Patienten etwa 30 % eine langfristige Krankheitskontrolle und blieben ohne Progress oder Rezidiv, 20 % sogar ohne weitere Intervention. Polatuzumab hat damit kuratives Potenzial. Im Vergleichsarm BR war nur jeder Zehnte ohne Progress, jedoch schaffte dies keiner ohne weitere Intervention.

Die im Dossier dargestellten Verträglichkeitsendpunkte sind umfassend. Sämtliche für den randomisiert kontrollierten Vergleich im Dossier dargestellte und mit der Stellungnahme zusätzlich eingereichte Analysen zeigen, dass Polatuzumab gut verträglich ist.

Abschließend noch einmal kurz zusammengefasst: Pola-BR zeigt in einer randomisiert kontrollierten Studie gegenüber BR eine erhebliche Senkung des Mortalitätsrisikos um 58 %. Ein Drittel der Pola-BR-behandelten Patienten ist nach zwei Jahren rezidivfrei. Die Verträglichkeit von Pola-BR entspricht dem erwarteten Sicherheitsprofil. Der bedeutsame Zusatznutzen wurde somit durch einen erheblichen Überlebensvorteil belegt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Roske, für diese Einleitung. Damit ist eine meiner Fragen schon beantwortet. Sie haben ganz klar gesagt – und ich bitte, das durch Nicken zu bestätigen –, dass es sich bei dem mit der Stellungnahme eingereichten Datenschnitt um denjenigen handelt, der gemäß EPAR der EMA im 3. Quartal 2020 vorzulegen ist. Das heißt, diese Daten haben wir.

Dann habe ich eine allgemeine Frage: In der Dossierbewertung wird auf Unterschiede in den Baselinecharakteristika zwischen den Studienarmen C und D hingewiesen. Sie beziehen sich insbesondere auf den Gesundheitszustand der Patienten. Eine Frage an die Praktiker: Welcher Stellenwert wird diesen Unterschieden beigemessen, und welche prognostische Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang zum einen dem ECOG Performance Status, dem IPI Score und dem Vorliegen einer Bulky Erkrankung zu? Wie wird insbesondere mit den hämatologischen Nebenwirkungen in der klinischen Praxis umgegangen? – Das wäre

eine Fragestellung, die mich zuvorderst interessieren würde. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich damit anfangen. Das ist eine ungewöhnliche Nutzenbewertung. Das sage ich deshalb, weil wir bei jeder Nutzenbewertung für neue Arzneimittel immer in der Fachgesellschaft und bei den Kollegen in anderen benachbarten Disziplinen fragen, wie die Erfahrungen sind, wie die Rückmeldung aus der Praxis ist. Wir haben, glaube ich, noch bei keinem Verfahren in den letzten Jahren dermaßen diskrepante Rückmeldungen bekommen wie in diesem Verfahren. Die diskrepanten Rückmeldungen reichen von „erheblich“ – das passt zu dem Zusatznutzen für die Überlebenszeit – bis zu „eigentlich nicht quantifizierbar“. Der Hauptgrund – und damit direkt zu Ihrer Frage, Herr Hecken – ist, dass wir eine relativ schmale Studie von insgesamt 80 Patienten haben, obwohl die Akzeptanz des Präparates in kurzer Zeit in der Community enorm hoch war. Sie haben möglicherweise mitbekommen, dass es bereits eine Lieferengpassmeldung zu Polatuzumab gab. Das ist ungewöhnlich. Ich glaube, das ist das erste neue Arzneimittel, für das es einen Lieferengpass gibt, und das nicht deshalb, weil es nicht herstellbar ist, sondern weil die Firma nicht damit gerechnet hat, dass die Akzeptanz so hoch ist. Konkret rechnen wir in diesem Jahr mit 600 bis 800 behandelten Patienten. In der Studie waren es aber nur 80, das heißt, 40 in dem mit Polatuzumab behandelten Arm.

Die Diskussion, die wir zurzeit haben, ist, dass die Studienbasis dünn ist, auch die Dossierbasis ist dünn. Die Erfahrung der damit behandelnden Kollegen ist aber deutlich positiver.

Das zweite kritische Thema bei uns ist, ob Bendamustin Rituximab der am besten geeignete Arm ist. Es ist ein geeigneter Arm – normal ist Bendamustin dafür nicht zugelassen, aber andere Präparate auch nicht –, aber es gibt durchaus die Diskussion, ob die Verwendung einer Substanz von der Struktur von Bendamustin die optimale Vergleichstherapie ist. Das sage ich deshalb, weil in der Praxis viele bei der Rezidivtherapie dieser aggressiven Krankheit ein platinhaltiges Regime einsetzen. Im Moment gibt es parallel eine Studie, in der genau das getestet wird. Deshalb haben wir uns entschieden, dass wir uns sehr bewusst die Kollegen, die unterschiedliche Erfahrungen haben, einladen. Vielleicht möchten das Herr Dreger oder Herr Lenz kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Dann würde ich Herrn Dreger und Herrn Lenz fragen, was sie ergänzend zu Herrn Wörmann noch vortragen möchten. Beginnen wir mit Herrn Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (GLA): Guten Tag zusammen! Ich habe mich gerade eben erst eingeschaltet. Vielleicht habe ich den Anfang der Frage nicht ganz mitbekommen. Jedenfalls ergänzend zu dem, was Herr Wörmann sagte, bleibt festzustellen, dass andererseits das Bendamustin, auch wenn es in diesem Setting sicher nicht der Goldstandard ist – Zu den Standard-platinhaltigen Schemata gibt es keine vergleichenden Untersuchungen in dieser Situation, sodass das etwas Wackeliges ist, aber auch nicht notwendigerweise insuffizient oder die absolut falsche Vergleichsstrategie. Das Zweite ist: Wenn man auf das große Ende schaut, war das Gesamtüberleben in dem Polatuzumab-Arm deutlich verlängert. Das ist wesentlich mehr als das, was wir bei Patienten sehen, die in der etwa vergleichbaren Altersgruppe ein erstes Rezidiv erleiden. Wenn man dafür unsere Recover-Studie für Ältere als Basis nimmt und das Outcome der Rezidive anschaut, dann war das mediane Gesamtüberleben um die sechs Monate. Damit hat man das Gefühl, dass das, egal, was hier

der Vergleichsarm war, teilweise waren das auch weiter fortgeschrittene oder völlig refraktäre Patienten, zumindest vielversprechend ist. Belastbar ist es natürlich mit 40 Patienten nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Dreger. – Jetzt Herr Prof. Lenz, dann Herr Prof. Trümper, danach Herr Kuhn und Frau Müller. Herr Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (Universitätsklinikum Münster): Ich würde das, was Prof. Dreger gerade ausgeführt hat, gern unterstützen und etwas erweitern. Ich glaube, es muss ganz klar sein, es gibt in dieser Situation für diese Patienten keinen weltweit etablierten Standard. Auch das, was häufig gemacht wird, nämlich eine platinhaltige Therapie, wie sie Herr Wörmann dargestellt hat, stellt keinen Standard dar. Ich glaube, man muss feststellen, dass gerade das Overall Survival in dieser Studie - sehr klein, das ist richtig - aber sehr gut ist. Was ich auch betonen will, ist: Was wir sonst in der Regel nicht bei diesen Studien sehen, ist, dass wir schon meinen, dass wir, basierend auf sehr wenigen Patienten, das muss man hier einschränkend sagen, ein Plateau erkennen, dass 20 bis 25 % der Patienten sehr lange ansprechen. Das ist sehr ungewöhnlich, und das beobachten wir in aller Regel bei anderen Therapien nicht. Ich glaube, das ist ein großer Unterschied.

Ganz kurz noch zu Ihrer Eingangsfrage, welche Rolle vielleicht Imbalancen im Bereich der beiden Studienarme spielen: Da würde ich gern kommentieren: All diese Faktoren, die wir identifiziert haben, wie der International Prognostic Index (der IPI), Bulk, sind im Rezidiv nicht etabliert. Auch molekulare Subtypen wie AVCGC sind im Rezidiv nie prospektiv, aber auch nicht mit retrospektiven Analysen getestet. Das heißt, wir wissen nicht, welchen Einfluss sie wirklich haben, ob ein Patient im rezidierten Lymphom, das einen Bulk hat, noch schlechter ist als ohne einen Bulk oder mit einem hohen IPI. Das wissen wir nicht, weil das in der Regel alle Faktoren sind, die in der Frontline definiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Prof. Lenz, jetzt Herr Prof. Trümper, dann Herr Kuhn und Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich möchte meinem Kollegen nicht widersprechen, aber eine Ergänzung anbringen. Wir dürfen nicht vergessen, diese Studie war, auch wenn sie mit 40 behandelten Patienten sehr klein ist, mit Polatuzumab entworfen für Patienten, bei denen die behandelnden Ärzte keine Chance sahen, sie entweder einer autologen oder einer allogenen Transplantation zuzuführen. Beides wäre in Deutschland der Standard. Was eben erwähnt wurde, dass es andere Interventionen gibt, bezieht sich im Wesentlichen darauf.

In diesem Patientenkollektiv – – Das sind die Patienten, die Prof. Dreger mit der Nachuntersuchung der Recover-Studie – das ist eine Publikation auf „*Annals of oncology*“ von uns – ansprach. Bei diesen Patienten gibt es zugelassen eigentlich nur das Pixantron, das in Deutschland kaum eingesetzt wird. Das ist die einzige zugelassene Substanz. Wir haben nachgeschaut: In dieser Gruppe der älteren Patienten, die ich nicht transplantieren kann, bekommen relativ viele Patienten Bendamustin und Rituximab, auch wenn es Off-Label ist, weil es ein gut verträgliches und in Deutschland viel eingesetztes Medikament ist. Insofern ist die Aussagekraft für Bendamustin Rituximab in diesem Kollektiv sehr gut. Bei allen anderen Patienten setzen wir Regime ein wie GDP oder GemOx oder DHAP, die alle Platin enthalten, oder ICE-Regime wie in der CORAL-Studie. Wir würden vermuten, dass das Outcome mit diesen Regimen besser ist. Die Frage, ob Polatuzumab zu diesen besseren Regimen noch einen Gewinn bringt, muss in Studien geklärt werden. Derzeit läuft in Frankreich eine große Studie, auch von Deutschland aus wird eine große Studie gestartet.

Insofern ist die Datenbasis für das Medikament als Wirkprinzip sehr gut, aber die Datenbasis für Langzeitbeobachtung oder längere Beobachtung fehlt uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Trümper. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn vom GKV-Spitzenverband, Frau Müller von der KBV und Frau Bartz von der Fachberatung Medizin. Bitte schön, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich würde gern den Punkt von Herrn Prof. Hecken bezüglich der Imbalancen in den Baselinecharakteristika aufgreifen. Die zeigen sich für sehr viele und zumeist zugunsten der Intervention, also zugunsten von Polatuzumab. Einer der Punkte, den Herr Lenz ansprach, ist der IPI. Insgesamt hatten im Pola-BR-Arm 22,5 % Patienten einen IPI von 4 bis 5 und 42,5 %, fast doppelt so viele Patienten im BR-Vergleichsarm. Herr Lenz meinte, das sei nicht als prognostisch relevanter Marker validiert im Rezidivsetting. Meines Wissens hat aber die CORAL-Studie in der multivariablen Analyse ergeben, dass das schon so ist, dass der IPI auch im Rezidiv noch prognostisch relevant ist. Vielleicht könnten die anderen Experten kurz darauf eingehen, wie sie das einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. Ich habe jetzt Herrn Wörmann und Herrn Trümper. Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir haben hier das Problem der kleinen Zahl. Wir können nicht erwarten, dass es bei diesen Zahlen eine Ausgeglichenheit gibt und der Punkt ... (akustisch unverständlich) ist, glaube ich, sehr relevant. Die Marker, die wir nutzen, sind nicht prospektiv in dieser Gruppe von Patienten, die ziemlich heterogen war, getestet. Ich glaube, dass wir hier nicht auf einen grünen Zweig kommen, wenn wir die kleine Gruppe weiter so behandeln. Ich sehe das Problem, aber ich glaube, wir kommen nicht sehr viel weiter, wenn wir noch weiter versuchen, das herauszubekommen. Wir brauchen mehr Patienten und ein besseres Instrumentarium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): IPI und die anderen Faktoren sind primär etabliert. Prof. Lenz hat Recht. Wenn wir in dieses kleine Kollektiv, in die Originaldaten, hineinschauen würden, wäre es möglicherweise so, dass in dem Non-Pola-Arm einige Patienten eine höhere LDH haben. Die LDH mag auch eine gewisse prognostische Relevanz im Rezidiv haben. Aber ich glaube genau wie Herr Wörmann, dass uns diese Argumentation bei zweimal 40 Patienten in der randomisierten Phase II nicht weiterbringt. Wir brauchen dazu verlässliche Daten. Herr Wörmann hat einen Hint gegeben: Wenn wir 600 bis 800 Patienten in Deutschland erwarten, und wir haben das auch über die German Lymphoma Alliance, in der Herr Dreger, Herr Lenz und ich organisiert sind, abgefragt, dann würde es sehr schnell eine Datenbasis geben können, die uns weiterhilft. Ich möchte klar feststellen, dass das Wirkprinzip von Vedotin, also Spindelgift, mit längerer Wirkdauer bei einem aggressiven Lymphom sehr attraktiv ist, aber die Daten dieser Zulassungsstudie von Laurie Sehn scheinen das auch zu bestätigen, genau wie die anderen gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Trümper. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann Frau Bartz.

Frau Dr. Müller: Einige Fragen sind zwischenzeitlich schon adressiert worden. Ich habe jetzt noch eine Frage. Die Frage, die hier diskutiert wurde, war, ob es in dieser Studie wegen der geringen Fallzahl Unsicherheiten gibt. Das Ganze ist vor dem Hintergrund des sehr großen Unterschieds beim Overall Survival zu sehen, 12,4 versus 4,7 Monate. Soweit ich die

nachgereichten Daten aus dem neuen Datenschnitt angesehen habe, bestätigt sich das zu einem späteren Zeitpunkt. Jetzt möchte ich neben den Baselinecharakteristika, die wohl eine zufällige Imbalance darstellen, einen weiteren Punkt ansprechen, weil die FB Medizin das in der Bewertung kritisiert hat, und zwar geht das an den pU.

Es geht darum, dass zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebens bei den Overall Survival-Daten zensiert wurde, weil kein Tod dokumentiert wurde. Das wurde in der Nutzenbewertung kritisch angemerkt. Da mehr Patienten im Vergleichsarm verstorben sind, gab es dort weniger Zensierungen, wenn ich das richtig verstanden habe, 40 % im Polatuzumab-Arm und 30 % im BR-Arm. Könnten Sie ausführen, warum Sie das gemacht haben und ob das ein übliches Vorgehen ist? Und eine noch wichtigere Frage: Ist dadurch eventuell eine Verzerrung zu Ungunsten von Polatuzumab anzunehmen oder eher zugunsten? Ich würde das einmal so sagen: Wenn man den Zeitpunkt im Polatuzumab-Arm als nicht verstorben sozusagen durch Zensierung nach vorn verlegt, würde ich denken, das ist eine Verzerrung, die den Verumarm ein wenig schlechter macht, wenn es überhaupt eine gibt. Könnten Sie dazu vielleicht aus statistischer Sicht etwas sagen? Ich glaube, Herr Martin wäre das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer macht das? Wer meldet sich für den pU? – Bitte schön, Herr Martin.

Herr Martin (Roche Pharma): Zu Ihrer Frage: Wenn ich das richtig verstehe, geht es um die Zensierung zum letzten Zeitpunkt, an dem man weiß, dass der Patient noch am Leben ist. Das ist das übliche Verfahren bei Kaplan Meier. Man versucht das meiste an Informationen herauszuholen und weiß bis zu diesem Zeitpunkt, ist dieser Patient noch am Leben gewesen. Würden Sie zum Beispiel diesem Patient diese Zeit herausrechnen, dann hätten Sie eine Verzerrung. Durch dieses Zensieren zum letzten Zeitpunkt holen Sie die meiste Information heraus. Das ist das absolut übliche Verfahren bei Überlebenszeitanalysen.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das wollte ich noch einmal bestätigt haben, weil das in der Nutzenbewertung angemerkt wurde. Da ist bezüglich der Unsicherheit beim OS etwas ausgeräumt. Ich habe eine zweite Frage an den pU. Sie haben das Vorgehen gewählt, dass Sie die Safety-Endpunkte bis 90 Tage nach last study medication für SUE und AESI erhoben haben, sogar noch darüber hinaus. Nun haben wir bei zwei Safety-Endpunkten trotz des Add-on-Schemas einen Vorteil, SUE mit cut off 5 % für Infektionen und bei den AESI mit der SMQ kardiale Toxizität. Wie würden sich die Effekte erklären? Ich habe zwei Fragen dazu. Hier wurden, wenn ich das richtig verstanden habe, die Safety-Endpunkte in die Folgetherapie hineinerhoben. Könnte es sich dabei um Ereignisse unter einer Folgetherapie handeln, möglicherweise auch um Morbiditätseignisse oder, was eben diskutiert wurde, vielleicht um Zufallseffekte aufgrund der geringen Fallzahlen, speziell bei den spezifischen UE?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Wer möchte? – Frau Roske.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Ich würde zu den Infektionen und kardialen Toxizitäten nur insofern sagen: Ja, das sind statistisch signifikante Vorteile. Die haben wir aber als solche nicht für die Heranziehung für die Vertretung eines Zusatznutzens deklariert, weil die Zahlen zu klein sind. Für weitere Details könnte Ihnen, wenn Sie noch Fragen haben, mein Kollege Weiland noch Rede und Antwort stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weiland, haben Sie noch etwas zu ergänzen?

Herr Dr. Weiland (Roche Pharma): Ich habe keine Ergänzungen zu machen, möchte aber erwähnen, dass wir bei den SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede gesehen haben. Die haben Sie ebenfalls angesprochen.

Frau Dr. Müller: Genau. Es geht nur um SUE mit cut off bei den Infektionen, also ein spezifisches UE. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie in dieser Indikation das so sehen, dass die Fallzahl zu gering ist, um aus Adverse Events of Special Interest oder spezifischen UE noch etwas abzuleiten? Das wäre interessant. Dann habe ich noch eine Frage an die Fachgesellschaft, wie Sie die klinische Relevanz der Nebenwirkung periphere Neuropathie einschätzen. Hier hat sich bei den AESI ein Nachteil gezeigt. Ob er bewertbar ist, weiß ich nicht, aber dieser Nachteil ist bekannt und wird auch diskutiert. Wie sehen Sie das im Verhältnis zu dem Vorteil beim Gesamtüberleben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Prof. Trümper, bitte.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Das Vedotin ist, wie ich sagte, ein Spindelgift, und die Problematik bei diesen Patienten ist, dass sie in der Primärtherapie mit dem CHOP-Regime schon Vincristin bekommen haben und dass es in der Regel ältere Patienten sind. Wir können extrapolieren aus der Erfahrung mit dem Brentuximab Vedotin, das ist der CD-30-Antikörper mit demselben MMAE-Gift. Da hat sich gezeigt, dass sich auch bei deutlich mehr Dosen diese Polyneuropathie zurückbildet, die Prognose also relativ gut ist. Ja, es ist eine Nebenwirkung, aber im Verhältnis zum Gesamtüberleben oder dem Effekt kennen wir diese und wissen, damit umzugehen. Eine Möglichkeit bei all diesen Substanzen ist, bei einem fortschreitenden Auftreten von Polyneuropathien tatsächlich die Therapie abzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Trümper, ergänzend Herr Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (Universitätsklinikum Münster): Ich würde gern unterstreichen, was Herr Trümper sagt. Noch zwei Anmerkungen: Was einem bewusst sein muss, ist, dass praktisch jede Rezidivtherapie, bei der wir Platin einsetzen – – Gerade das häufig in diesem Patientenkollektiv eingesetzte Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin weist doch auch sehr hohe Raten an Neuropathien auf. Was bei den Neuropathien – ich habe dafür keine gute Erklärung – unter Polatuzumab erstaunlich ist, ist, dass die Zeit, bis sie sich zurückbildet – das hat Herr Trümper schon angedeutet – relativ kurz ist, sodass das wahrscheinlich keine langfristigen Einschränkungen des Patienten zur Folge haben wird, und gerade im Vergleich zum Zusatznutzen hinsichtlich des Overall Survivals ein eher vernachlässigbares Problem darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenz. – Frau Müller, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann habe ich jetzt Frau Bartz, Herrn Kuhn und Frau Holtkamp.

Frau Bartz: Ich würde gern noch einmal kurz auf das Gesamtüberleben zurückgehen. Eine Anmerkung unsererseits: Uns ging es primär um die Zensierungsgründe, die uns zu diesem Datenschnitt nicht vorlagen und als Hinweis, es könnten Patienten auch nicht nachverfolgt gewesen sein. Das hätten wir gern kurz adressiert gesehen. – Aber zu meiner eigentlichen Frage: Ich würde noch einmal zu den Datenschnitten zurückgehen. Wir hatten in der Nutzenbewertung den Datenschnitt vom 30. April für die Baselinecharakteristik und den von Ihnen dargelegten Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 herangezogen. Jetzt haben Sie uns

einen neuen Datenschnitt nachgereicht. Sie haben bestätigt, dass es sich hierbei um den von der EMA geforderten Datenschnitt handelt. Meine Frage ist: Sind noch weitere Datenschnitte geplant, oder handelt es sich hierbei um den finalen Datenschnitt für die Studienarme?

Herr Ladinek (Roche Pharma): Es sind weitere Datenschnitte geplant, insbesondere für die Studienarme G und H. Aber für C und D, denke ich, haben wir das Median erreicht. Es liegen jetzt ausreichend Daten vor, um das zu beurteilen.

Frau Bartz: Wann sind die nächsten Datenschnitte für die Studienarme G und H geplant? Können Sie dazu schon etwas sagen?

Herr Ladinek (Roche Pharma): Mitte des Jahres ist ein Datenschnitt geplant, und es gibt noch ein Safety-Update für die FDA im Oktober.

Frau Bartz: Vielen Dank. Dann würde ich gern die nächste Frage anschließen. Ich möchte noch einmal auf die Studienarme C und D, den randomisierten Vergleich, zurückkommen. Uns ist aufgefallen – das hatten wir auch in der Nutzenbewertung adressiert –, dass es zwischen den Studienarmen C und D bezogen auf die erste Dosierung des ersten Patienten zu zeitlich relativ großen Abständen kam. Könnten Sie vielleicht kurz erläutern, wie es dazu kam?

Herr Martin (Roche Pharma): Der Unterschied, den Sie ansprechen, liegt daran, dass wir am Anfang eine recht langsame Rekrutierung hatten. Der erste Patient wurde im Juli 2015 eingeschlossen, der zweite im November 2015 und der dritte Patient – das ist der erste im anderen Arm – wurde am 13. November 2015 eingeschlossen. Das erklärt den unterschiedlichen Zeitpunkt zwischen den Armen für die erste Dosierung.

Frau Bartz: Vielen Dank. Dann würde ich direkt meine dritte Frage anschließen. Es geht noch einmal um den Datenschnitt vom 11. Oktober, den wir in der Nutzenbewertung herangezogen haben. Gerade bei den Sicherheitsendpunkten hatten wir angemerkt, dass uns zu den Sicherheitsendpunkten bezogen auf die UE Daten fehlen, die zu einer Dosisunterbrechung oder einer Verzögerung oder auch einer Reduzierung der Studienmedikation geführt haben. Sie haben hierauf in der Stellungnahme Bezug genommen, jedoch referenzieren Sie sich hier auf den Datenschnitt vom 30. April 2018, den wir für die Sicherheitsendpunkte nicht herangezogen haben. Deshalb noch einmal die Frage an Sie: Liegen Ihnen die Daten für diese Sicherheitsendpunkte für den 11. Oktober 2018 vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Weiland.

Herr Weiland (Roche Pharma): Sie haben zwei Punkte angesprochen, einerseits die Dosisreduktion, andererseits die Therapieabbrüche. Zu den Dosisreduktionen muss man sagen, dass lediglich bei zwei Patienten im randomisiert kontrollierten Vergleich die Dosis von Polatuzumab Vedotin reduziert wurde. Bei den Therapieabbrüchen gab es diesbezüglich keine Unterschiede. Es wurde aufgrund von spezifischen Unverträglichkeiten durch Pola-BR keine Therapie abgebrochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Weiland.

Herr Weiland (Roche Pharma): Wenn ich noch etwas anmerken dürfte: Insgesamt gab es auch bei den Therapieabbrüchen keine Unterschiede im randomisierten konkreten Vergleich zwischen dem Arm C und dem Arm D.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bartz?

Frau Bartz: Herr Hecken, eine kurze Frage hätte ich noch an den pharmazeutischen Unternehmer, dann wäre ich damit durch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Bartz: Es geht um die Begleit- und Folgetherapien in den Studienarmen, die wir in der Nutzenbewertung herangezogen haben. Ein wichtiger Aspekt, den wir adressiert und den Sie auch in Ihrer Einleitung erwähnt haben, ist, dass es sich bei Polatuzumab Vedotin um einen potenziell kurativen Ansatz handeln könnte. Diesbezüglich haben wir in der Nutzenbewertung angemerkt, dass uns Angaben zu Folgetherapien fehlen. Diese haben Sie aus unserer Sicht auch mit der Stellungnahme nicht nachgereicht. Auch die Angaben zur Begleitmedikation waren im Studienarm G sehr limitiert und kurzweilig. Deshalb von unserer Seite noch einmal die Frage: Liegen Ihnen die Daten vor, und könnten Sie die gegebenenfalls nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Weiland.

Herr Weiland (Roche Pharma): Selbstverständlich liegen die Daten vor. Sie wurden im Eingangsstatement erwähnt. Bei 20 % der Patienten mit Pola-BR gab es während des kompletten Beobachtungszeitraums weder eine Krankheitsprogression noch ein Rezidiv und – was Sie besonders angefragt haben – auch keine Notwendigkeit einer neuen Antilymphombehandlung. In dem Sinne gab es bei 20 % keine Folgetherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bartz?

Frau Bartz: Erledigt. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann habe ich Herrn Kuhn, Frau Holtkamp und Herrn Mejda von der FB Med. Bitte schön, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Vielen Dank. Ich hätte zwei methodische Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, die ich gern nacheinander machen würde. Zum einen wurde meines Wissens der Endpunkt Gesamtüberleben in der Phase II-Studie explorativ erhoben, zumindest zu Beginn der Studie war das explorativ. Gab es dann eine Auswertungsstrategie, die im statistischen Analyseplan oder im Studienprotokoll präspezifiziert wurde, oder gab es keinerlei präspezifizierte Auswertungsstrategien? – Das wäre die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Martin.

Herr Martin (Roche Pharma): Das stimmt. Der Endpunkt Gesamtüberleben war als explorativer Endpunkt geplant. Die Auswertung ist lege artis durchgeführt worden. Wir haben ein ganz normales Cox-Regressionsmodell gerechnet mit dem Stratifizierungsfaktor, der präspezifiziert war. Das war die Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Antilymphomtherapie. Zusätzlich wurde noch der P-Wert aus dem Logrank-Test dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe das so verstanden, dass die nicht präspezifiziert waren, aber Sie haben sozusagen bei der Auswertungsstrategie den Default verwendet. Die zweite Frage, die sich daran anschließt, ist: Sie haben für die Europäische Arzneimittelbehörde im EPAR weitere adjustierte Modelle nachgereicht bzw. ausgewertet, einmal ein Full multivariable model, ein Backward selection model und ein Modell mit Hilfe des Propensity-Scores. Davon

waren zwei nicht mehr statistisch signifikant. Die haben Sie aber im Dossier nicht mit eingereicht. Könnten Sie vielleicht kurz ausführen, warum das nicht eingereicht wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte, Herr Martin.

Herr Martin (Roche Pharma): Diese zusätzlichen Analysen sind als Sensitivitätsanalysen anzusehen. Wir haben einen randomisiert kontrollierten Vergleich. Das heißt, wir haben schon durch die Randomisierung eine Vergleichbarkeit zwischen den Armen geschaffen. Was man aus – ich nenne das einmal – wissenschaftlicher Sorgfaltspflicht macht, ist: Man schaut sich den potenziellen Einfluss weiterer Faktoren an. Es könnte immer sein, dass da etwas passiert. Das sind die Analysen, die Sie da sehen. Auch die EMA hat bestätigt, dass diese Sensitivitätsanalysen die Primäranalyse unterstützen und bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Martin. – Herr Kuhn, beantwortet das Ihre Frage? – Ich höre ihn nicht. Dann würde ich sagen, wir machen mit Frau Holtkamp weiter.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Dazu sind in der Studie leider keine Daten erhoben worden, was vor dem Hintergrund der gerade diskutierten Polyneuropathie und der Therapieabbrüche interessant gewesen wäre. Polyneuropathie – habe ich gesehen – bildet sich bei einigen Patienten vollständig zurück, ungefähr bei zwei Dritteln. Therapieabbrüche sind in dem Polatuzumab-Arm deutlich höher. Können die Experten vielleicht ein paar Worte dazu verlieren, wie sie die Lebensqualität empirisch einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte von den Experten etwas zur Lebensqualität sagen? – Ich sehe keine Wortmeldung. Irgendjemand müsste sich jetzt rühren. Herr Prof. Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (Universitätsklinikum Münster): Das sind jetzt persönliche Berichte. Ich habe im Rahmen des CUP-Programms, in dem Polatuzumab zugänglich war, und seit der Zulassung ich geschätzt etwa 15 Patienten oder sogar ein paar mehr mit Polatuzumab Vedotin behandelt. Aus meiner Erfahrung ist die Verträglichkeit wie in den Studien dargestellt insgesamt gut, auch die Lebensqualität ist gut. Man muss sehen, ein rezidiertes refraktäres Lymphom führt in der Regel zu einer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Die Patienten sind zum Teil durch diese Krebserkrankung sehr schwer krank. Da führt eine gute Behandlung rasch zu einer Besserung und meiner Erfahrung nach –, wie gesagt, das sind persönliche Berichte, es ist keine Studie, keine wissenschaftliche Auswertung – führt es zu einer raschen Verbesserung des Allgemeinzustandes und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenz. – Herr Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich kann Georg Lenz nur zustimmen. Es ist schwierig aus einer Studie von älteren nicht transplantierbaren Patienten definitive Aussagen zur Lebensqualität zu machen. Auch in meiner Erfahrung sind sowohl Brentuximab wie Polatuzumab Vedotin relativ gut verträglich. Ob sich die Polyneuropathien zurückbilden oder nicht, müssen wir beobachten. Dafür brauchen wir längere Daten. Aber ansonsten ist die Tatsache, dass die Erkrankung im Vergleich zur Standardtherapie mit nur Bendamustin so gut anspricht, ist schon ein großer Gewinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Prof. Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (GLA): Ich wollte ergänzend noch anfügen, die Lebensqualität bei den Patienten in dieser Situation, also Rezidiv eines aggressiven B-Zell-Lymphoms, ist in der Regel durch das Lymphom selber stark determiniert und vielleicht auch durch die Vortherapien. Wenn wir eine wirksame Therapie wie hier einsetzen können und das Lymphom anspricht, bessert sich die Lebensqualität allein dadurch häufig dramatisch. Die Patienten sind häufig schmerzgeplagt oder durch B-Symptome schwer gehandicapt, sodass das eher über die Wirksamkeit zu definieren wäre, die Polyneuropathie, die ein Problem darstellt, vergleichsweise unter ferner liefen einzustufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Prof. Dreger. – Ich frage zurück an Frau Holtkamp: Beantwortet das Ihren Fragenteil?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke. Das ist zumindest schon einmal ein Eindruck. Daten wären natürlich schöner. Aber jetzt wissen wir zumindest Bescheid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie weitere Fragen, Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann habe ich jetzt – –

Herr Dr. Weiland (Roche Pharma): Dürfte ich eventuell da noch einen Punkt anmerken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie dürfen alles.

Herr Dr. Weiland (Roche Pharma): Gerade wurde der Punkt Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen angesprochen. Einerseits möchte ich dazu gern ergänzen, dass wir zwischen den Armen C und D keinen signifikanten Unterschied bei diesen Therapieabbrüchen sehen. Anmerken möchte ich gern auch, dass der Grund für einen allgemeinen Therapieabbruch in den beiden Armen unterschiedlich war. Im BR-Arm haben die Patienten hauptsächlich wegen einer Krankheitsprogression abgebrochen. Sie hatten nicht die Gelegenheit, im Rahmen einer längeren Behandlung Nebenwirkungen zu entwickeln. Im Pola-BR-Arm gab es mit einem nicht signifikanten Unterschied häufiger Nebenwirkungen. Das waren aber Nebenwirkungen, die im Alltag gut händelbar waren. Ich möchte diesbezüglich anmerken: keine signifikanten Unterschiede bei den Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich zunächst Herrn Mejda von der FB Med, dann Frau Müller.

Herr Mejda: Guten Tag. Meine Fragen richten sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie in der mündlichen Anhörung und auch in der Stellungnahme deutlich wurde, haben Sie zur kompletten Remission argumentiert, dass diese unter anderem aufgrund des potenziellen Wechsels von einem palliativen zu einem kurativen Therapiesetting patientenrelevant sei. Ein solcher Wechsel, wenn gegeben, erscheint uns auch patientenrelevant. Es ist aber so: Die von Ihnen eingereichten Studienunterlagen in Form des electronic Case Report Form lassen auf eine systematische Erfassung solcher kurativer Therapien wie zum Beispiel die autologe und allogene Stammzelltherapie ... (akustisch unverständlich). Trotz dieser scheinbaren systematischen Erfassung im Rahmen der Studie liegen uns jedoch beispielsweise zu durchgeführten Stammzelltherapien keinerlei quantitative Daten vor. Liegen Ihnen diese Daten vor, und können Sie uns diese nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Nachfrage. – Wer macht das für den pU? – Herr Weiland, bitte.

Herr Dr. Weiland (Roche Pharma): Selbstverständlich kann ich Ihnen gern diese Daten nennen. Zu Beginn möchte ich anmerken, dass wir selbst bei Pola-BR allein ein kuratives Potenzial sehen. Wie gesagt, wir haben 20 % der Patienten, die über einen Zeitraum von zwei Jahren keine Folgetherapie benötigt haben und weiterhin progressions- und rezidivfrei waren. Es gab konsolidierende Therapien im Rahmen einer Stammzelltransplantation bei insgesamt drei Patienten, wobei es im RCT-Teil der Studie, also im Arm C und D, jeweils ein Patient im Pola-BR-Arm und im BR-Arm war. Bezüglich der CAR-T gab es insgesamt fünf CAR-T-Zell-Therapien in der Zulassungsstudie. Davon waren es zwei Patienten im Arm C und drei Patienten im Arm G.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal zurück an Herrn Mejda. War das hinreichend?

Herr Mejda: Ja, vielen Dank. Anschließend noch eine Frage, aber ich glaube, Frau Müller wollte dazu auch etwas fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage zu dem, was gerade angesprochen wurde, zur Klärung und anschließend eine Frage an die Experten, und zwar zu den UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Vonseiten des pU hatten Sie eben, wenn ich das richtig verstanden habe, argumentiert, dass Sie keinen signifikanten Nachteil sehen. In der Nutzenbewertung auf Seite 59 bei den Ergebnissen in Tabelle 20 sind 33,3 % versus 12,8 % UE, die zum Behandlungsabbruch führten, dass Hazard Ratio bei der Time-to-Event-Auswertung 2,79 und das Konfidenzintervall 0,98 und ein p-Wert, der mit 0,0442 gerade signifikant ist. Das war meine erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Martin.

Herr Martin (Roche Pharma): Wir haben versucht, in der Stellungnahme darzustellen, wieso wir keinen nachgewiesenen Nachteil zu Ungunsten von Polatumab bei den Therapieabbrüchen aufgrund eines UE sehen. Man muss verstehen, dass der p-Wert und das Hazard Ratio aus unterschiedlichen Modellen kommen. Das ist üblich. Einmal haben wir den Logrank-Test und einmal das Cox-Regressionsmodell. In der Nutzenbewertung will man die Stärke eines Effektes schätzen können. Das erlaubt dann die Einordnung in diese Kategorien „gering“, „erheblich“ oder „beträchtlich“. Dafür schaut man sich das Hazard Ratio und das Konfidenzintervall an. Wie Sie richtig gesagt haben, das untere Ende des Konfidenzintervalls liegt bei 0,98, sprich: Wir haben in unserem Fall ein Konfidenzintervall mit Werten links und rechts der eins. Sprich: Man kann keine eindeutige Aussage treffen. Damit haben wir auch keinen signifikanten Effekt, wenn man sich auf das Hazard Ratio verlässt.

Frau Dr. Müller: Das habe ich verstanden, weil das Konfidenzintervall in dem Fall die eins mit einschließt. Das ist Ihre Begründung. Okay. Gut, danke.

Dann habe ich noch eine Frage an die Kliniker. Die die Relevanz der complete response wurde eben von der FB Med angesprochen, wobei wir hier Overall Survival-Ergebnisse haben, die relativ reif sind und das vielleicht nicht zwingend brauchen, aber für die Frage, ob das als Endpunkt relevant ist. Wie sehen Sie in dem Anwendungsgebiet die kurative Situation? Befinden wir uns aus Ihrer Sicht in einer potenziell kurativen Situation oder eher nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Herr Deger wird auch noch etwas dazu sagen wollen. Wir sind hier in der Situation, die wir in den letzten zwei Jahren intensiv diskutiert haben, nämlich die Frage: Wie bringen wir Patienten, die rezidiert oder initial refraktär sind, in eine kurative Situation, die wir grundsätzlich bei den aggressiven Formen erwarten? Die beiden Strategien, die wir vor allem bei den Patienten haben, sind entweder, allogene transplantiert – das sind nicht viele – oder die CAR-T-Zellen-Situation. Bei den CAR-T-Zellen liegen wir bei etwa 40 % Plateau mit dem kurativen Potenzial, und wir sehen Polatumumab auch im Rahmen einer Gesamtstrategie. Das heißt, das Erreichen einer Remission ist auch für uns die Basis, über eine weitergehende Strategie als die CAR-T-Zellen nachzudenken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzend Herr Dreger und Herr Lenz, dann noch einmal Herr Mejda von der FB.

Herr Prof. Dr. Dreger (GLA): Ich kann mich Herrn Wörmann nur anschließen, habe aber in dem Zusammenhang eine Frage an Herrn Weiland. Wie wurden die konsolidierenden potenziell kurativen Therapien bei der Evaluation des Gesamtüberlebens berücksichtigt? Wurden sie zensiert, oder wurden sie ausgeschlossen, oder lief das einfach so weiter? Das könnte einen Einfluss haben, wenn jemand auf Stammzell- oder CAR-T-Zell-Therapie bleibend anspricht, die sich auch auf das Gesamtüberleben der mit Polatumumab behandelten Patienten auswirkt. Wenn die konsolidierbar waren, ist das natürlich ein Vorteil des Produkts, aber nicht unbedingt ein direkter Effekt von Polatumumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. – Vielleicht Herr Weiland sofort dazu.

Herr Dr. Weiland (Roche Pharma): Ich glaube, da muss man zwischen verschiedenen Endpunkten, die erhoben wurden, differenzieren. Beim medianen Gesamtüberleben fließen alle Patienten ein. Wir haben aber auch Endpunkte erhoben, die PFS, EFS, duration of response, teilweise auch zensiert, jeweils auf weitere Antilymphomtherapien, sodass wir ein sehr umfassendes Bild bezüglich des Einflusses möglicher Folgetherapien darstellen können. Wir haben bereits erwähnt, wir haben nicht nur den erheblichen Effekt auf das Gesamtüberleben mit quasi einer zweieinhalbfachen Vergrößerung der medianen Überlebenszeit, sondern auch einen sehr hohen Anteil an Patienten, die im Pola-BR-Arm ohne eine weitere Antilymphombehandlung ausgekommen sind. Gerade deshalb haben wir diese Zensierungen durchgeführt... (akustisch unverständlich) bzw. im EFS ohnehin so ablesen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Prof. Dreger, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Dr. Dreger (GLA): Ja, im Wesentlichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Lenz, danach Herr Mejda.

Herr Prof. Dr. Lenz (Universitätsklinikum Münster): Ich glaube, das fasst zusammen, was wir gerade gehört haben. Ich glaube, das sind zwei Effekte. Erstens hat man mit dem Polatumumab Vedotin eine sehr wirksame neue Substanz, einen neuartigen Wirkmechanismus, der dann gegebenenfalls Patienten auch anderen Therapieformen wie Transplantation, wenn sie klinisch fit dazu sind, oder CAR-T-Zellen zur Verfügung steht. Das ist ein großer Zusatznutzen. Das Zweite ist, wie ich die Daten – und das hat Herr Weiland gerade auch so ausgeführt – interpretiere, hat der signifikante Anteil der Patienten, die wir im

Plateau nach zwei Jahren sehen, keine Folgetherapie erhalten. Ich glaube, wir tun uns alle etwas schwierig, zu sagen, dass diese Patienten geheilt sind, aber man kann schon davon sprechen, dass das möglicherweise ein kuratives Potenzial allein durch die Kombination BR und Polatumab darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenz. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Meine Frage bezieht sich auf die koloniestimulierenden Faktoren als Primärprophylaxe. Das wurde in einer Anforderung geändert, dass diese als Primärprophylaxe gegeben werden sollten. Nun war es so, dass je Behandlungszyklus im Studienarm C 40,6 % bis 66,7 % und im Studienarm D 33,3 % bis 57,1 % eine Therapie mit diesem G-CSF erhielten. Im Studienarm G waren es 100 %. Wir haben in der Nutzenbewertung angemerkt, dass nicht ersichtlich ist, ob dabei ebenfalls Personen berücksichtigt wurden, die ein G-CSF als Nichtprophylaxe erhielten. Somit blieb unklar, wie viele Personen tatsächlich ein G-CSF als Primärprophylaxe bekamen und wie groß beispielsweise der Anteil jener Personen der Studienarme C und D ist, die in jedem Zyklus mindestens eine G-CSF-Prophylaxe erhalten haben. Zudem bleibt unklar, ob jeder Studienteilnehmende zu jedem Zyklus eine prophylaktische Therapie im Arm G erhalten hat. Liegen Ihnen diesbezüglich Daten vor? Diese Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Herr Weiland, bitte.

Herr Dr. Weiland (Roche Pharma): Sie haben verschiedene Punkte angesprochen. Die Gabe von koloniestimulierenden Faktoren wurde in den Armen C und D empfohlen. Ab dem Arm G war sie verbindlich. Hinsichtlich der Neutropenien, die mit einem koloniestimulierenden Faktor verhindert bzw. möglichst reduziert werden sollen, muss man sagen, dass es bei den Neutropenien im randomisiert kontrollierten Vergleich zwischen Arm C und D keine signifikanten Unterschiede gab. Auch die Gabe von koloniestimulierenden Faktoren war bei beiden Studienarmen vergleichbar. Für die genauen Zahlen müsste ich kurz spicken. Die Gabe von koloniestimulierenden Faktoren für jeden Zyklus bewegte sich in beiden Studienarmen jeweils zwischen 40 und 60 %, sowohl bei den BR-Patienten als auch bei den Pola-BR-Patienten in den Armen C und D.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz Nachhilfe in Medizin: Die Gabe von G-CSF reduziert die Anzahl febriler Neutropenien und hat keinen Einfluss auf den Therapieerfolg, weder auf das Ansprechen auf die Therapie noch des Überlebens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt noch einmal zurück zu Herrn Mejda. Ist das damit beantwortet?

Herr Mejda: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Kulig von der FB Med und danach Herrn Kuhn vom GKV-Spitzenverband. Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Nur ein Kommentar der Präzisierung: Es ging um die Frage Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen und da zu unserer Nutzenbewertung: Wir schätzen erst einmal ein, ob überhaupt ein statistisch signifikanter Effekt vorhanden ist. Um dieses einzuschätzen, ist der p-Wert das Maßgebliche. Die zweite Frage stellt sich dann zum Ausmaß. Aber erst einmal ist die Frage: Gibt es überhaupt einen negativen Effekt, also ein

statistisch signifikantes Ergebnis? Das ist am p-Wert gemessen und nicht am Konfidenzintervall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Das war eine Klarstellung, eine Präzisierung. – Jetzt Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich hätte noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem, was Sie gerade als Plateau bezeichnet haben, und zwar einmal die Frage hinsichtlich des neuen Datenschnitts: Wie viele Patienten befinden sich zu diesem Zeitpunkt noch unter Risiko im Polatuzumab Bendamustin Rituximab-Arm? Wie viele dieser Patienten haben nach Polatuzumab Bendamustin Rituximab keine Folgetherapie bekommen, insbesondere keine CAR-T-Zellen, keine autologe oder allogene Stammzelltransplantation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Wer macht das? – Herr Weiland.

Herr Dr. Weiland (Roche Pharma): Bezüglich des neuen Datenschnitts vom Januar 2020 muss man sagen, dass diese Daten noch nicht zu 100 % ausgewertet sind. Wir wissen, wie viele Patienten sich noch unter Risiko befinden. Das sind gegenwärtig neun Patienten, also 22,5 % im Pola-BR-Arm. Wir haben allerdings noch keine finalen Auswertungen bezüglich der erfolgten konsolidierten Therapien seit dem vorausgegangenen Datenschnitt. Demzufolge sind erst die Daten zum Zeitpunkt 24 Monate hundertprozentig final.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weiland. – Herr Kuhn, beantwortet das Ihre Frage? – Okay, dann habe ich jetzt Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch einmal kurz zu den Therapieabbrüchen wegen UE. Sagen wir einmal, das kriecht an der Grenze entlang. Die einen sagen, es ist signifikant, die anderen sagen, es sei nicht signifikant. Einer schaut auf das Konfidenzintervall, der andere auf den p-Wert. Was ich ganz wichtig fand, darauf haben Sie von Roche auch in Ihren Stellungnahmen hingewiesen, ist das Problem des konkurrierenden Risikos von Therapieabbrüchen wegen Krankheitsprogression, oder um es salopp zu sagen: Ich sage es jetzt einmal etwas laienhaft: Patienten, die bereits wegen Krankheitsprogress oder wegen Tod abgebrochen haben – Todesfälle waren im COmparator-Arm häufiger –, können nicht mehr wegen UE abbrechen. Wenn Sie vielleicht dazu noch etwas sagen könnten. Diese Aussage stellt die Sicherheit noch etwas mehr infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Martin.

Herr Martin (Roche Pharma): Sie haben es sehr gut zusammengefasst. Das ist genau das, was wir hier beobachten. Wir haben viel mehr Progressionen im BR-Arm, die zu einem Therapieabbruch führen. Es sind 22 an der Zahl im BR-Arm, und wir haben im Polatuzumab-Arm nur sechs, die aufgrund von Progression oder Tod die Therapie abgebrochen haben. Wenn man alles zusammenzählt, hat man sogar doppelt so viele Patienten im Polatuzumab-Arm, die ihre Behandlung vollständig abgeschlossen haben. Im Polatuzumab-Arm haben wir 46 % und nur 23 % im BR-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, ergänzend Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben die Diskussion bei uns auch geführt. In der Stellungnahme haben wir dieselben Zahlen aufgeführt. Wir haben uns entschieden, die Statistik herauszulassen und uns auf die Deskription zu verlassen. Ein einzelner Patient ändert die Statistik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Ja, ist okay. Vielen Dank. Wir haben das schon einmal diskutiert. Wir führen die Diskussion des Öfteren. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch einmal die letzte Stunde 15 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Roske.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Vielen Dank, dass wir am Ende dieser Diskussion noch einmal unsere wesentlichen Punkte zusammenfassen können. Ich glaube, es ist viel diskutiert worden zur Evidenz, zur Aussagekraft der Nachweise, zu den Datenschnitten, zur Verträglichkeit. Was wir sehen, ist der erste randomisiert kontrollierte Vergleich für diese Patientenpopulation. Wir sehen einen erheblichen Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber einer etablierten Standardtherapie. Ich will nicht alles aus dem Eingangsstatement wiederholen, aber wichtig ist: Wir haben in dieser Studie – ja, sie ist klein, ja, sie ist in einem ganz speziellen Patientenkollektiv – aber wir haben über alle Datenschnitte konsistent vom ersten Zeitpunkt an die signifikanten und bedeutsamen Vorteile für das komplette Ansprechen und für das Überleben gehabt. Diese Sicherheit der Vorteile, die erheblich sind, führen bis zum letzten Datenschnitt vom Januar 2020, der der aktuellste ist. Alles, was jetzt noch an Analysen kommt, betrifft die Arme G und H; denn wir können auch sagen, dass mit dem ersten Datenschnitt bereits der Median für das Gesamtüberleben erreicht war. Die Arme G und H sind lediglich supportive Daten für die Unterstützung, aber wir haben den randomisierten Vergleich. Dieser gilt als abgeschlossen. Wir sehen im Vergleichsarm nicht einen Patienten, der ohne weitere Therapie progressfrei geblieben ist, haben im Gegenzug dazu die 30 % im Polatuzumab-Arm, die ein komplettes Ansprechen über zwei Jahre haben, und 20 % ohne weitere Therapieintervention, sodass sich auch die Frage nach der Auswirkung von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben hier eigentlich nicht mehr stellt.

Wir haben über die Verträglichkeit diskutiert und sehen trotz Kombination von Polatuzumab mit der Standardtherapie BR keine Nachteile. Wir haben über die peripheren Polyneuropathien gesprochen. Diese sind mild und moderat und für die meisten Patienten reversibel und wie wir von den Experten gehört haben, vorhersehbar und gut händelbar für die Patienten. Insgesamt kann man sagen, wir sehen erhebliche Vorteile beim Gesamtüberleben, keine Nachteile in der Verträglichkeit und glauben, dass das einen bedeutsamen Zusatznutzen für Polatuzumab in dieser Patientenpopulation ausmacht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Roske, für diese Zusammenfassung. Ganz herzlichen Dank auch an alle, die uns Rede und Antwort gestanden, die Stellungnahmen abgegeben und heute Fragen gestellt oder Fragen beantwortet haben. Damit schließen wir diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12:20 Uhr