



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Polatuzumab Vedotin

Vom 1. Dezember 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf.....	19
5.	Beschluss .....	21
6.	Anhang .....	35
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>45</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	45
2.	Bewertungsentscheidung.....	45
2.1	Nutzenbewertung .....	45
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>46</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	52
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	52
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	54
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	54

5.2	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	71
5.3	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	79
5.4	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH .....	83
5.5	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	89
5.6	Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	96
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	102
5.8	Stellungnahme German Lymphoma Alliance und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und. Medizinische Onkologie e.V.....	107
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>121</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	121

## **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 30 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. 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

Der Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Polivy) wurde am 15. Februar 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Mai 2022 hat Polatuzumab Vedotin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Polatuzumab Vedotin zur Behandlung des bisher unbehandelten diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms 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 und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Mai 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Polivy in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)“

eingereicht.

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 1. September 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 G22-22) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin für die Behandlung Erwachsener mit bisher unbehandeltem DLBCL liegen die Ergebnisse der multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten Studie POLARIX zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola + R-CHP) gegenüber Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) vor.

Die seit November 2017 laufende und noch nicht abgeschlossene Studie POLARIX wird in insgesamt 211 Zentren in 22 Ländern Europas, Nordamerikas, Asiens und in Australien durchgeführt.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des ersten Datenschnitts der Studie POLARIX vom 28. Juni 2021 vor, welcher die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) darstellt. Eine weitere, nicht präspezifizierte Interimsanalyse erfolgte am 25. Februar 2022. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse des dritten Datenschnitts vom 15. Juni 2022, einschließlich der finalen Analyse des Gesamtüberlebens, nachgereicht. Dieser Datenschnitt liegt der Nutzenbewertung zugrunde. Das Studienende der Studie POLARIX ist definiert als der Zeitpunkt, zu dem die letzte eingeschlossene Person die Nachbeobachtungsdauer von 3 Jahren nach der Behandlungsabschlussvisite erreicht hat.

Insgesamt wurden N = 879 Personen mit zuvor unbehandeltem CD20-positivem DLBCL mit einem Internationalem Prognostischen Index (IPI) von 2 – 5 und einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 - 2 eingeschlossen. 440 Teilnehmende wurden in den Interventionsarm (Pola + R-CHP) und 439 Teilnehmende in den Kontrollarm (R-CHOP) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem IPI-Score der Patientinnen und Patienten (2 vs. 3-5), dem Merkmal „Bulky Disease“, definiert als Läsion  $\geq 7,5$  cm (vorhanden vs. nicht vorhanden) und der geographischen Region (Westeuropa, USA,

Kanada, Australien vs. Asien vs. übrige Länder). Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar.

Die in den Interventionsarm randomisierten Personen erhielten 6 Zyklen Pola + R-CHP, gefolgt von 2 Zyklen Rituximab. Im Kontrollarm wurden 6 Zyklen R-CHOP, gefolgt von 2 Zyklen Rituximab verabreicht. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) zur Neutropenie-Prophylaxe.

Primärer Endpunkt der Studie POLARIX war das durch das ärztliche Prüfpersonal beurteilte PFS.

## Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie POLARIX definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP. Die mediane Gesamtüberlebensdauer war zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 15. Juni 2022 in beiden Studienarmen nicht erreicht.

## Morbidität

### *Ereignisfreies Überleben (EFS)*

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Der Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ (EFS) war in der Studie POLARIX definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Krankheitsprogression oder Rezidiv,
- Einleitung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie (Ein Wirksamkeitsereignis nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals außer Progression oder Rezidiv, das zur Einleitung einer nicht im Protokoll spezifizierten neuen Anti-Lymphom-Therapie (Next Anti-Lymphoma Therapy, NALT) führt, z. B. bestätigte Resterkrankung oder Verdacht auf Resterkrankung),
- Biopsie nach Behandlungsende, die eine Resterkrankung nachweist, unabhängig davon, ob eine NALT-Initiierung erfolgte oder nicht, oder
- Tod jeglicher Ursache.

Die Erfassung von Rezidiven erfolgte anhand der Lugano-Response Kriterien für maligne Lymphome<sup>2</sup>.

Voraussetzung für eine Kuration ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR). Zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes muss demnach sowohl ein Nicht-

---

<sup>2</sup> 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):3059-3068.

Erreichen der CR durch die Therapie sowie ein möglicher Krankheitsrückfall nach Erreichen der CR im Endpunkt erfasst werden. Krankheitsrückfälle werden über die Ereignisse Rezidiv und Tod im EFS berücksichtigt. Über die Komponente Krankheitsprogression wird ein Teil der Patientinnen und Patienten erfasst, welche keine CR erreichen. Vor dem Hintergrund der Responsekriterien repräsentiert die Krankheitsprogression jedoch nicht alle Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR, da die partielle Remission (PR) und eine stabile Erkrankung (SD) ebenfalls Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR darstellen.

Diesbezüglich ergibt sich bei der vorliegenden Operationalisierung des EFS eine Unklarheit dahingehend, inwieweit die Ereignisse einer SD oder PR durch die „Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie“ und „positiver Biopsiebefund nach Behandlungsende“ vollständig erfasst werden. Jedoch wiesen in der Studie POLARIX zum Behandlungsende weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm eine PR und weniger als 1 % eine SD auf. Zudem bildet nach Aussage von klinischen Experten in der mündlichen Anhörung zur vorliegenden Nutzenbewertung die in der Studie POLARIX verwendete Operationalisierung des EFS die Versorgungsrealität adäquat ab. Vor diesem Hintergrund verbleibt dennoch eine Unsicherheit zur Aussagekraft des EFS in der vorliegenden Operationalisierung, die als gering eingeschätzt wird.

Die Ergebnisse zum Endpunkt EFS zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP. Das mediane EFS war sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm der Studie POLARIX zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 15. Juni 2022 noch nicht erreicht. Der statistisch signifikante Unterschied basiert auf einer Hazard Ratio (HR) von 0,785, einer oberen 95%-Konfidenzintervallgrenze von 0,999 und einem p-Wert von 0,0484, was einen nur knapp statistisch signifikanten Unterschied anzeigt. Einschränkend ist zu beachten, dass die Beurteilung der Ereignisse des EFS nicht auf einer unabhängigen zentralen Beurteilung basiert, sondern durch das lokale, jedoch verblindete ärztliche Prüfpersonal erfolgte.

In der Gesamtbetrachtung wird der vorliegende, knapp statistisch signifikante Unterschied im EFS aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP in Bezug auf ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz feststellen zu können.

#### *Krankheitsfreies Überleben (DFS)*

Das krankheitsfreie Überleben war in der Studie POLARIX definiert als Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten kompletten Remission (CR), bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel) -Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome<sup>2</sup>.

Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gescheitert ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt DFS zeigen einen nur knapp statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP mit einer HR von 0,72, einer oberen 95%-Konfidenzintervallgrenze von 0,99 und einem p-Wert von 0,0397.

Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes DFS in der POLARIX-Studie gehen in die Auswertung nur Patientinnen und Patienten ein, bei denen infolge der Therapie im Interventions- und Vergleichsarm der Studie eine CR erzielt worden war. Somit handelt es sich um eine gegenüber der ITT-Population durch die Studienbehandlung selektierte Auswertungspopulation, was mit einem potentiellen Bruch der Randomisierung einhergeht. Es liegt ein deutlicher Unterschied zwischen der Anzahl der Patientinnen und Patienten der ITT-Population und der Auswertungspopulation für das DFS vor. Zudem gehen mehr Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Daher wird das Ergebnis des Endpunktes als per se potentiell hochverzerrt eingeschätzt.

Weiterhin ist die Anzahl der CR-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen zum Behandlungsende geringer als die Anzahl der in der DFS-Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Es ist unklar, inwieweit neben Patientinnen und Patienten mit CR nach Abschluss der Erstlinientherapie auch Personen für die DFS-Analyse berücksichtigt wurden, bei denen zwischenzeitlich eine CR festgestellt wurde und bei denen bereits vor Abschluss der Therapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Diese Unklarheit konnte durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig ausgeräumt werden.

Aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes wird das Ergebnis zum Endpunkt DFS in der vorliegenden Bewertung nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLARIX definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.

Das PFS war unter Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP statistisch signifikant verlängert.

Es handelt sich bei dem Endpunkt um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Endpunktkomponenten Krankheitsprogression und Rezidiv gehen, neben weiteren Endpunktkomponenten, in den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein.

Vor dem Hintergrund des hier vorliegenden kurativen Therapieansatzes wird die Aussagekraft des PFS in der vorliegenden Operationalisierung, auch gegenüber den Endpunkten Ereignisfreies Überleben (EFS) und Krankheitsfreies Überleben (DFS), für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt PFS wird für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.

#### *Patientenberichtete Endpunkte:*

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im

krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30, im Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX) und in der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D-VAS) vorgelegt. Zudem wurde eine präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte vorgelegt. Weiterhin wurden MMRM-Analysen zur Veränderung im Vergleich zu Baseline vorgelegt.

Vor dem Hintergrund des Umgangs mit fehlenden Werten (Ausschluss aus der Analysepopulation) und den erreichten Rücklaufquoten werden die Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die MMRM-Analysen werden für die vorliegende Bewertung berücksichtigt. Darüber hinaus wird die präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte für die Morbidität herangezogen

### *Krankheitssymptomatik*

Anhand der Ergebnisse zu den EORTC QLQ-C30-Symptomskalen zeigte sich zum Behandlungsende in den MMRM-Analysen für keine Symptomskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität*

Die Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität wurde mittels des FACT/GOG-NTX erhoben. Es zeigte sich zum Behandlungsende in den MMRM-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch keine Auswertungen zu standardisierten Irrelevanzschwellen (z.B. Hegdes` g) für die Mittelwertdifferenzen (MWD) vorgelegt. Die klinische Relevanz dieses Effektes bleibt deshalb unklar.

### *Allgemeiner Gesundheitszustand*

Anhand der Ergebnisse für die EQ-5D-VAS zeigte sich in den MMRM-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### Lebensqualität

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Lebensqualität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie im Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-LymS) vorgelegt. Zudem wurde eine präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte vorgelegt. Weiterhin wurden MMRM-Analysen zur Veränderung im Vergleich zu Baseline vorgelegt.

Vor dem Hintergrund des Umgangs mit fehlenden Werten (Ausschluss aus der Analysepopulation) und den erreichten Rücklaufquoten werden die Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die MMRM-Analysen werden für die vorliegende Bewertung berücksichtigt. Darüber hinaus wird die präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte herangezogen.

Anhand der Ergebnisse der MMRM-Analysen zu den EORTC QLQ-C30-Skalen und des FACT-LymS sowie der Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Somit lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in der Studie POLARIX ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Beginn einer Folgetherapie erhoben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von UE, schwerwiegenden UE (SUE) oder schweren UE oder bei Therapieabbrüchen wegen UE.

Im Detail zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Pola + R-CHP für UE der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Zudem traten unter Pola + R-CHP vermehrt febrile Neutropenien sowie Diarrhoe auf. Auch hinsichtlich der schweren febrilen Neutropenien zeigte sich ein Nachteil für Pola + R-CHP. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Pola + R-CHP ergab sich hingegen für die SOC Herzerkrankungen. In Bezug auf SUE oder UE von besonderem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen kein Vorteil oder Nachteil von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP ableiten.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin für die Behandlung Erwachsener mit bisher unbehandeltem DLBCL liegen die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie POLARIX zum Vergleich von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigten sich in der Studie POLARIX keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich im Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein knapp statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP, der aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet wird, um mit hinreichender Sicherheit eine diesbezügliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP feststellen zu können.

Die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) werden aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten bedingt durch den Bruch der Randomisierung und der vorliegenden Operationalisierung des DFS und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte Krankheitssymptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den

Studienarmen, sodass sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP feststellen lässt. Die klinische Relevanz des statistisch signifikanten Effektes im Endpunkt Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität ist unklar.

In Bezug auf die Lebensqualität zeigten sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS keine statistisch signifikanten Unterschiede, weshalb sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP hinsichtlich der Lebensqualität feststellen lässt.

Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen insgesamt keinen relevanten Unterschied zwischen Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, weshalb sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP feststellen lässt.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Pola + R-CHP als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin wurden Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie POLARIX zum Vergleich von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP vorgelegt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte stellt sich Verzerrungspotential teils als niedrig, teils als hoch und für die patientenberichteten Endpunkte als unklar dar.

Unsicherheiten ergeben sich aus der in der Studie POLARIX engmaschig durchgeführten Nachbeobachtung mittels PET-CT- bzw. CT-Untersuchungen bei allen Studienteilnehmenden. Diese erfolgte auch für asymptomatische Personen alle 6 Monate für 2 Jahre und anschließend alle 12 Monate für die folgenden Jahre.

Dieses Vorgehen weicht laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung von der klinischen Praxis ab. Vor dem Hintergrund hoher Falschpositiv-Raten von PET-CT- bzw. CT-Untersuchungen<sup>3</sup> geht der G-BA von einer Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt EFS auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten nicht-quantifizierten Zusatznutzen insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Polatuzumab Vedotin. Polivy wurde unter „Besonderen Bedingungen“ als Orphan Drug zugelassen.

---

<sup>3</sup> Tokola S, Kuitunen H, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuitinen O. Interim and end-of-treatment PET-CT suffers from high false-positive rates in DLBCL: Biopsy is needed prior to treatment decisions. *Cancer Med.* 2021 May;10(9):3035-3044. doi: 10.1002/cam4.3867. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33792190; PMCID: PMC8085947.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Polivy in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).“

Für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin für die Behandlung Erwachsener mit bisher unbehandeltem DLBCL liegen die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie POLARIX zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola + R-CHP) gegenüber Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie POLARIX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich im Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein knapp statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP, der aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet wird, um mit hinreichender Sicherheit eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP feststellen zu können.

Die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) werden aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte Krankheitssymptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die klinische Relevanz des statistisch signifikanten Effektes im Endpunkt Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität ist unklar.

In Bezug auf die Lebensqualität und die Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pola + R-CHP festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

### Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aus der Schätzung des Anteils der Personen mit zuvor unbehandeltem DLBCL, die eine Erstlinientherapie beginnen. Der zur Bildung der Untergrenze angenommen Anteilswert von 90 % basiert auf einer gemeinsamen Analyse, in welche neben Deutschland weitere europäische Länder

eingeschlossen waren und deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext somit unsicher ist.

### **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: 22. August 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf)

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

Für Patientinnen und Patienten mit einem Internationalen Prognostischen Index (IPI) von 0-1 liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin vor.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (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: 15. November 2022).

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.

Die Kombinationstherapie mit Polatuzumab Vedotin erfolgt an Tag 1 eines 21 - Tage Zyklus über einen Zeitraum von 6 Zyklen. Die Gabe von Rituximab erfolgt in den Zyklen 1 – 6 als Kombinationstherapie, gefolgt von einer Monotherapie in den Zyklen 7 und 8.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Patient in Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/Patientin / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
In Kombination mit Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison + Rituximab (R-CHP)				
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Prednison	an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	6	5	30
Rituximab	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1	8

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Die Dosierungen des R – CHP – Regimes wurden der klinischen Studie POLARIX entnommen. Die Dosierungen für R – CHP wurden demnach wie folgt berücksichtigt: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> sowie Prednison oral 100 mg/Tag.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Patientin /Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Patientin / 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
Cyclophosphamid	750 mg/ m <sup>2</sup> = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg	6	6 x 1 000 mg + 6 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/ m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	2 x 50 mg	6	12 x 50 mg
Prednison	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30	60 x 50 mg
Rituximab	375 mg / m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8	8 x 500 mg + 24 x 100 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 140 mg	1 PIK	11 906,03 €	1,77 €	0,00 €	11.904,26 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,41 €	1,77 €	6,43 €	119,21 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	1,77 €	9,25 €	73,39 €
Doxorubicin 50 mg <sup>4</sup>	5 ILO	682,12 €	1,77 €	53,06 €	627,29 €
Doxorubicin 50 mg <sup>4</sup>	1 ILO	151,23 €	1,77 €	11,07 €	138,39 €
Prednison 50 mg <sup>4</sup>	50 TAB	68,02 €	1,77 €	4,49 €	61,76 €
Prednison 50 mg <sup>4</sup>	10 TAB	23,16 €	1,77 €	0,94 €	20,45 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.777,30 €	1,77 €	84,18 €	1 691,35 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,18 €	1,77 €	33,50 €	681,91 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat , ILO = Injektionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, TAB= Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022

**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 Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

<sup>4</sup> Festbetrag

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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 5aSGB 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Patientin/Jahr
<b>Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab</b>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 ILO	23,67 €	1,77 €	5,58 €	16,32 €	8	65,28 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg	10 TAB à 500 mg	1,06 € <sup>4</sup>	0,05	0,04	0,97 €	8	0,97 €
	10 TAB à 1 000 mg	1,06 € <sup>4</sup>	0,05	0,04	0,97 €	8	0,97 €
<b>Rituximab</b>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Patientin/Jahr

Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP- Ziffer 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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.

#### **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Polatuzumab Vedotin eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

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 30. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 8. November 2022 vorgelegt.

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 22. November 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Oktober 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Oktober 2022 1. November 2022 15. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



# Beschluss

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 (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP))

Vom 1. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 8. November 2022 (BAnz AT 02.01.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 20. August 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Polatuzumab Vedotin**

Beschluss vom: 1. Dezember 2022  
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2022  
BAnz AT 25.01.2023 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Mai 2022):**

Polivy in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

#### **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 mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison:**

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

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

- Studie POLARIX: multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT; Polatuzumab Vedotin + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (Pola + R-CHP) vs. Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP); Datenschnitt vom 15. Juni 2022

### Mortalität

Endpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP		Pola+R-CHP vs. R-CHOP Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>					

<sup>1</sup> Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2022), sofern nicht anders indiziert.

	440	n. e. [n. e.; n. e.] 64 (14,5)	439	n. e. [n. e.; n. e.] 67 (15,3)	0,94 [0,67; 1,34] 0,733
--	-----	-----------------------------------	-----	-----------------------------------	----------------------------

## Morbidität

Endpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP		Pola+R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>2</sup></b>					
Krankheitsprogression	440	n.e. [n.e.; n. e.]  118 (26,8)	439	n. e. [n. e.; n. e.]  143 (32,6)	0,76 [0,60; 0,97]
Tod		96 (21,8)		122 (27,8)	0,030
		22 (5,0)		21 (4,8)	
<b>Ereignisfreies Überleben (EFS)</b>					
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert
Krankheitsprogression/ Rezidive	440	n.e. [n.e.; n. e.]  124 (28,2)	439	n. e. [n. e.; n. e.]  147 (33,5)	0,785 [0,617; 0,999]
Tod		93 (21,1)		112 (25,5)	0,048
NALT aus Wirksamkeitsgründen <sup>b)</sup>		21 (4,8)		21 (4,8)	
		9 (2,0)		8 (1,8)	

<sup>2</sup> Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2022), ergänzend dargestellt.

Resterkrankung (Biopsie)		1 (0,2)		6 (1,4)	
<b>Endpunkt</b>	<b>Pola+R-CHP</b>		<b>R-CHOP</b>		<b>Pola+R-CHP vs. R-CHOP</b>
	<b>N</b>	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<b>N</b>	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>EORTC QLQ-C30 - Fatigue<sup>3</sup></b>					
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>					
		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert
	440	6,7 [2,9; 24,3] 223 (50,7)	439	3,0 [2,8; 6,8] 230 (52,4)	0,94 [0,78; 1,13] k. A.

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. September 2022), basierend auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2021.

Endpunkt	Pola+R-CHP				R-CHOP				Pola+R-CHP vs. R-CHOP LS-Mean-Differenz <sup>d</sup> [95%-KI] p-Wert
	N	Baseline MW (SD)	N	Behandlungsende/ vorzeitiger Abbruch  <i>Veränderung zu Baseline LS-Mean<sup>d</sup> (SE)</i>	N	Baseline MW (SD)	N	Behandlungsende/ vorzeitiger Abbruch  <i>Veränderung zu Baseline LS-Mean<sup>d</sup> (SE)</i>	
<b>Krankheitssymptomatik<sup>3</sup> (EORTC QLQ-C30)<sup>c)</sup></b>									
Fatigue	417	37,66 (27,41)	385	-10,49 (1,07)	410	35,22 (27,01)	364	-7,96 (1,09)	-2,53 [-5,53; 0,46] k. A.
Schmerz	417	31,14 (31,20)	386	-10,58 (1,23)	410	27,85 (30,60)	367	-11,30 (1,25)	0,72 [-2,73; 4,16] k. A.
Übelkeit/ Erbrechen	417	8,43 (18,57)	385	-4,14 (0,50)	410	6,14 (14,59)	365	-3,95 (0,51)	-0,19 [-1,60; 1,22] k. A.
Dyspnoe	417	19,42 (27,99)	385	-2,91 (1,07)	409	16,46 (26,00)	365	-5,18 (1,09)	2,26 [-0,74; 5,27] k. A.
Appetitverlust	417	27,34 (34,18)	384	-14,98 (0,97)	410	24,80 (33,13)	364	-16,52 (0,99)	1,53 [-1,19; 4,26] k. A.
Schlaflosigkeit	416	37,18 (34,11)	385	-15,52 (1,29)	409	36,84 (34,00)	364	-16,06 (1,32)	-0,54 [-3,07; 4,15] k. A.
Obstipation	411	21,33 (30,56)	380	-11,11 (0,96)	404	21,86 (29,48)	357	-12,31 (0,98)	1,20 [-1,49; 3,89] k. A.
Diarrhoe	413	10,33 (21,43)	378	-1,93 (0,88)	406	9,20 (19,68)	363	-2,70 (0,90)	0,77 [-1,69; 3,23] k. A.
<b>Neurotoxizität<sup>3</sup> (FACT/GOG-NTX)<sup>e)</sup></b>									
	412	39,75 (4,50)	384	-2,96 (0,32)	407	39,48 (4,99)	375	-1,90 (0,32)	-1,06 [-1,94; -0,18] k. A.
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand<sup>3</sup> (EQ-5D-VAS)<sup>f)</sup></b>									
	405	68,74 (21,65)	370	9,39 (0,78)	406	69,97 (19,84)	358	10,36 (0,78)	-0,96 [-3,13; 1,20]



Endpunkt	Pola+R-CHP				R-CHOP				Pola+R-CHP vs. R-CHOP
	N	Base- line MW (SD)	N	Behandlungs- ende/ vorzeitiger Abbruch  <i>Veränderung zu Baseline LS-Mean<sup>d)</sup> (SE)</i>	N	Base- line MW (SD)	N	Behandlungs- ende/ vorzeitiger Abbruch  <i>Veränderung zu Baseline LS-Mean<sup>d)</sup> (SE)</i>	LS-Mean- Differenz <sup>d)</sup> [95%-KI] p-Wert
									[-4,82; 1,97] k. A.
Emotionale Funktion	415	75,68 (21,95)	382	9,05 (0,84)	407	73,64 (22,42)	364	8,87 (0,86)	0,18 [-2,18; 2,54] k. A.
Kognitive Funktion	415	84,82 (20,49)	382	0,93 (0,85)	406	86,45 (18,14)	363	0,13 (0,87)	0,80 [-1,59; 3,18] k. A.
Soziale Funktion	415	73,90 (29,30)	381	7,68 (1,14)	405	74,77 (28,08)	362	9,25 (1,17)	-1,57 [-4,77; 1,64] k. A.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>3)</sup> (FACT-LymS)<sup>h)</sup></b>									
	410	44,55 (9,96)	377	6,73 (0,35)	405	45,23 (9,97)	359	6,22 (0,36)	0,51 [-0,48; 1,50] k. A.

### Nebenwirkungen<sup>3</sup>

Endpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP		Pola+R-CHP vs. R-CHOP
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>i)</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	435	426 (97,9)	438	431 (98,4)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	435	148 (34,0)	438	134 (30,6)	1,11 [0,92; 1,35] 0,279
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	435	264 (60,7)	438	262 (59,8)	1,01 [0,91; 1,13] 0,792
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
UE, das zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führte <sup>j)</sup>	435	27 (6,2)	438	29 (6,6)	0,94 [0,56; 1,56] 0,803
UE, das zum Abbruch von Polatumab Vedotin/ Placebo bzw. Vincristin/Placebo führte <sup>j)</sup>	435	19 (4,4)	438	22 (5,0)	k. A.
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5% auf SOC-Ebene</b>					
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
	435	183 (42,1)	438	174 (39,7)	1,06 [0,90; 1,24] 0,482
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
	435	42 (9,7)	438	36 (8,2)	1,17 [0,77; 1,80] 0,458
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
	435	29 (6,7)	438	25 (5,7)	1,17 [0,70; 1,96]; 0,557
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>k)</sup></b>					
	435	66 (15,2)	438	55 (12,6)	1,21 [0,87; 1,68] 0,265
<b>Untersuchungen</b>					
	435	59 (13,6)	438	60 (13,7)	0,99 [0,71; 1,38] 0,954

Endpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP		Pola+R-CHP vs. R-CHOP
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>i)</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
	435	40 (9,2)	438	34 (7,8)	1,18 [0,76; 1,83] 0,448
<b>Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5% nach SOC und PT</b>					
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
	435	50 (11,5)	438	40 (9,1)	1,26 [0,85; 1,87] 0,253
Febrile Neutropenie					
	435	43 (9,9)	438	28 (6,4)	1,55 [0,98; 2,44] 0,062
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
	435	31 (7,1)	438	26 (5,9)	1,20 [0,73; 1,99] 0,477
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
	435	26 (6,0)	438	20 (4,6)	1,31 [0,74; 2,31] 0,353
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>k)</sup></b>					
	435	61 (14,0)	438	45 (10,3)	1,36 [0,95; 1,96] 0,092
<b>UE von besonderem Interesse</b>					
<b>Arzneimittel-induzierte Leberschädigung</b>					
Alle Schweregrade	435	1 (0,2)	438	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,53] 0,575
Schweregrad ≥ 3	435	1 (0,2)	438	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,53] 0,575
SUE	435	0	438	1 (0,2)	-
<b>Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation</b>					
	435	0	438	0	-
<b>Sensorische und/oder motorische periphere Neuropathie</b>					
Alle Schweregrade	435	230 (52,9)	438	236 (53,9)	0,98 [0,87; 1,11] 0,765
Schweregrad ≥ 3	435	7 (1,6)	438	5 (1,1)	1,41 [0,45; 4,41] 0,555

Endpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP		Pola+R-CHP vs. R-CHOP
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>i)</sup>
SUE	435	1 (0,2)	438	1 (0,2)	1,01 [0,06; 16,05] 0,996
<b>Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie<sup>l)</sup></b>					
Alle Schweregrade	435	200 (46,0)	438	187 (42,7)	1,08 [0,93; 1,25] 0,329
Schweregrad ≥ 3	435	182 (41,8)	438	176 (40,2)	1,04 [0,89; 1,22] 0,619
SUE	435	50 (11,5)	438	37 (8,4)	1,36 [0,91; 2,04] 0,135
<b>Hepatische Toxizität<sup>l)</sup></b>					
Alle Schweregrade	435	46 (10,6)	438	32 (7,3)	1,45 [0,94; 2,23] 0,093
Schweregrad ≥ 3	435	8 (1,8)	438	4 (0,9)	2,01 [0,61; 6,64] 0,250
SUE	435	1 (0,2)	438	0	-

- a) Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease, definiert als eine Läsion ≥ 7,5 cm (vorhanden vs. nicht vorhanden), geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.
- b) Der Zeitpunkt des EFS-Ereignisses ist der Zeitpunkt des Tests oder der Biopsie, dessen Befund zu einer NALT führt, und nicht das Datum des Beginns der NALT.
- c) Skala 0–100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- d) MMRM-Modell mit Behandlung, Studienvisite, Interaktionsterm Behandlung x Studienvisite und Baselinewert als Kovariaten.
- e) Skala 0–44. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik (Neuropathie), negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. Die klinische Relevanz des Effektes kann aufgrund fehlender Angaben zum Hedges' g nicht beurteilt werden.
- f) Skala 0–100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten Verbesserung.
- g) Skala 0–100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand / bessere Lebensqualität, positive Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- h) Skala 0–60. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität.
- i) Unstratifizierte Analyse; p-Wert basierend auf Wald-Test.
- j) Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation im Wesentlichen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder bis zum Auftreten bestimmter UE, je nachdem, was früher auftrat. Krankheitsprogression und Folgetherapien, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit des Ergebnisses eingeschränkt ist.

- k) Als UE von besonderem Interesse definiert.
- l) Als „ausgewählte UE“ definiert.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visuelle Analogskala; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; HR = Hazard Ratio; IPI = Internationaler Prognostischer Index; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NALT = neue Anti-Lymphomtherapie; n. e. = nicht erreicht; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus.

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

- a) Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)  
ca. 5 510–6 130 Patientinnen und 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: 22. August 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf)

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

Für Patientinnen und Patienten mit einem Internationalen Prognostischen Index (IPI) von 0-1 liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin vor.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Polatuzumab Vedotin	71 425,56 €
Cyclophosphamid	192,60 €
Doxorubicin	1 531,36 €
Prednison	82,21 €
Rituximab	21 713,72 €
Gesamt	94 945,45 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	77,65 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung	100 €	1	6	600 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8	800 €

## 5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Polatuzumab Vedotin eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Polatuzumab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) eingesetzt werden können:

### Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

- *Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.*

### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 1. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 8. November 2022 (BAnz AT 02.01.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 20. August 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Polatuzumab Vedotin**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Mai 2022):

Polivy in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

#### 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) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 mit bisher unbehandeltem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
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 beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie POLARIX: multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT; Polatuzumab Vedotin + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (Pola + R-CHP) vs. Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP); Datenschnitt vom 15. Juni 2022

Mortalität

Endpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP		Pola+R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	440	n. e. [n. e.; n. e.] 64 (14,5)	439	n. e. [n. e.; n. e.] 67 (15,3)	0,94 [0,67; 1,34] 0,733

Morbidität

Endpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP		Pola+R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>2</sup>	440	n. e. [n. e.; n. e.]	439	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,60; 0,97] 0,030
Krankheits- progression		118 (26,8) 96 (21,8)		143 (32,6) 122 (27,8)	
Tod		22 (5,0)		21 (4,8)	

<sup>1</sup> Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2022), sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2022), ergänzend dargestellt.



Ereignisfreies Überleben (EFS)

	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Krankheits- progression/Rezidive Tod NALT aus Wirksam- keitsgründen <sup>b</sup> Resterkrankung (Biopsie)	440	n. e. [n. e.; n. e.]	439	n. e. [n. e.; n. e.]	0,785 [0,617; 0,999] 0,048
		124 (28,2)		147 (33,5)	
		93 (21,1)		112 (25,5)	
		21 (4,8)		21 (4,8)	
		9 (2,0)		8 (1,8)	
		1 (0,2)		6 (1,4)	
Endpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP		Pola+R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

EORTC QLQ-C30 – Fatigue<sup>3</sup>

Zeit bis zur ersten Verschlechterung

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	440	6,7 [2,9; 24,3] 223 (50,7)	439	3,0 [2,8; 6,8] 230 (52,4)	0,94 [0,78; 1,13] k. A.

Endpunkt	Pola+R-CHP				R-CHOP				Pola+R-CHP vs. R-CHOP  LS-Mean-Differenz <sup>d</sup> [95%-KI] p-Wert
	N	Baseline MW (SD)	N	Behandlungs- ende/vorzeitiger Abbruch Veränderung zu Baseline LS-Mean <sup>d</sup> (SE)	N	Baseline MW (SD)	N	Behandlungs- ende/vorzeitiger Abbruch Veränderung zu Baseline LS-Mean <sup>d</sup> (SE)	

Krankheitssymptomatik<sup>3</sup> (EORTC QLQ-C30)<sup>c</sup>

Fatigue	417	37,66 (27,41)	385	-10,49 (1,07)	410	35,22 (27,01)	364	-7,96 (1,09)	-2,53 [-5,53; 0,46] k. A.
Schmerz	417	31,14 (31,20)	386	-10,58 (1,23)	410	27,85 (30,60)	367	-11,30 (1,25)	0,72 [-2,73; 4,16] k. A.
Übelkeit/Erbrechen	417	8,43 (18,57)	385	-4,14 (0,50)	410	6,14 (14,59)	365	-3,95 (0,51)	-0,19 [-1,60; 1,22] k. A.
Dyspnoe	417	19,42 (27,99)	385	-2,91 (1,07)	409	16,46 (26,00)	365	-5,18 (1,09)	2,26 [-0,74; 5,27] k. A.

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. September 2022), basierend auf dem Datenschnitt vom 28. Juni 2021.



Appetitverlust	417	27,34 (34,18)	384	-14,98 (0,97)	410	24,80 (33,13)	364	-16,52 (0,99)	1,53 [-1,19; 4,26] k. A.
Schlaflosigkeit	416	37,18 (34,11)	385	-15,52 (1,29)	409	36,84 (34,00)	364	-16,06 (1,32)	-0,54 [-3,07; 4,15] k. A.
Obstipation	411	21,33 (30,56)	380	-11,11 (0,96)	404	21,86 (29,48)	357	-12,31 (0,98)	1,20 [-1,49; 3,89] k. A.
Diarrhoe	413	10,33 (21,43)	378	-1,93 (0,88)	406	9,20 (19,68)	363	-2,70 (0,90)	0,77 [-1,69; 3,23] k. A.

### Neurotoxizität<sup>3</sup> (FACT/GOG-NTX)<sup>6</sup>

	412	39,75 (4,50)	384	-2,96 (0,32)	407	39,48 (4,99)	375	-1,90 (0,32)	-1,06 [-1,94; -0,18] k. A.
--	-----	-----------------	-----	-----------------	-----	-----------------	-----	-----------------	----------------------------------

### Allgemeiner Gesundheitszustand<sup>3</sup> (EQ-5D-VAS)<sup>f</sup>

	405	68,74 (21,65)	370	9,39 (0,78)	406	69,97 (19,84)	358	10,36 (0,78)	-0,96 [-3,13; 1,20] k. A.
--	-----	------------------	-----	----------------	-----	------------------	-----	-----------------	---------------------------------

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pola+R-CHP			R-CHOP			Pola+R-CHP vs. R-CHOP	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert

### EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion<sup>3</sup>

#### Zeit bis zur ersten Verschlechterung

	440	n. e. [18,9; n. e.] 183 (41,6)	439	25,5 [17,6; n. e.] 187 (42,6)	0,97 [0,79; 1,19] k. A.
--	-----	-----------------------------------	-----	----------------------------------	-------------------------------

Endpunkt	Pola+R-CHP				R-CHOP				Pola+R-CHP vs. R-CHOP	
	N	Baseline MW (SD)	N	Behandlungs-ende/vorzeitiger Abbruch Veränderung zu Baseline LS-Mean <sup>d</sup> (SE)	N	Baseline MW (SD)	N	Behandlungs-ende/vorzeitiger Abbruch Veränderung zu Baseline LS-Mean <sup>d</sup> (SE)	LS-Mean-Differenz <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>3</sup> (EORTC QLQ C-30)<sup>g</sup>

Globaler Gesundheitszustand/ Globale Lebensqualität	414	59,68 (24,58)	381	11,18 (0,97)	406	61,99 (23,90)	363	12,22 (0,98)	-1,04 [-3,74; 1,67] k. A.
Körperliche Funktion	416	79,71 (22,31)	385	2,69 (0,89)	410	80,35 (22,68)	365	3,90 (0,90)	-1,22 [-3,70; 1,27] k. A.
Rollenfunktion	416	68,95 (33,92)	384	9,16 (1,21)	410	71,22 (32,06)	365	10,58 (1,23)	-1,42 [-4,82; 1,97] k. A.
Emotionale Funktion	415	75,68 (21,95)	382	9,05 (0,84)	407	73,64 (22,42)	364	8,87 (0,86)	0,18 [-2,18; 2,54] k. A.



Kognitive Funktion	415	84,82 (20,49)	382	0,93 (0,85)	406	86,45 (18,14)	363	0,13 (0,87)	0,80 [-1,59; 3,18] k. A.
Soziale Funktion	415	73,90 (29,30)	381	7,68 (1,14)	405	74,77 (28,08)	362	9,25 (1,17)	-1,57 [-4,77; 1,64] k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>3</sup> (FACT-LymS) <sup>h</sup>									
	410	44,55 (9,96)	377	6,73 (0,35)	405	45,23 (9,97)	359	6,22 (0,36)	0,51 [-0,48; 1,50] k. A.
Nebenwirkungen <sup>3</sup>									
Endpunkt	Pola+R-CHP			R-CHOP			Pola+R-CHP vs. R-CHOP		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>i</sup>		
Unerwünschte Ereignisse gesamt									
	435	426 (97,9)		438	431 (98,4)		-		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)									
	435	148 (34,0)		438	134 (30,6)		1,11 [0,92; 1,35] 0,279		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)									
	435	264 (60,7)		438	262 (59,8)		1,01 [0,91; 1,13] 0,792		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen									
UE, das zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studien- medikation führte <sup>j</sup>	435	27 (6,2)		438	29 (6,6)		0,9 [0,56; 1,56] 0,803		
UE, das zum Abbruch von Polatuzumab Vedotin/Placebo beziehungsweise Vincristin/Placebo führte <sup>j</sup>	435	19 (4,4)		438	22 (5,0)		k. A.		
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) mit Inzidenz $\geq 5\%$ auf SOC-Ebene									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
	435	183 (42,1)		438	174 (39,7)		1,06 [0,90; 1,24] 0,482		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
	435	42 (9,7)		438	36 (8,2)		1,17 [0,77; 1,80] 0,458		



### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

	435	29 (6,7)	438	25 (5,7)	1,17 [0,70; 1,96]; 0,557
--	-----	----------	-----	----------	--------------------------------

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>k</sup>

	435	66 (15,2)	438	55 (12,6)	1,21 [0,87; 1,68] 0,265
--	-----	-----------	-----	-----------	-------------------------------

### Untersuchungen

	435	59 (13,6)	438	60 (13,7)	0,99 [0,71; 1,38] 0,954
--	-----	-----------	-----	-----------	-------------------------------

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

	435	40 (9,2)	438	34 (7,8)	1,18 [0,76; 1,83] 0,448
--	-----	----------	-----	----------	-------------------------------

### Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach SOC und PT

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

	435	50 (11,5)	438	40 (9,1)	1,26 [0,85; 1,87] 0,253
--	-----	-----------	-----	----------	-------------------------------

#### Febrile Neutropenie

	435	43 (9,9)	438	28 (6,4)	1,55 [0,98; 2,44] 0,062
--	-----	----------	-----	----------	-------------------------------

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

	435	31 (7,1)	438	26 (5,9)	1,20 [0,73; 1,99] 0,477
--	-----	----------	-----	----------	-------------------------------

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

	435	26 (6,0)	438	20 (4,6)	1,31 [0,74; 2,31] 0,353
--	-----	----------	-----	----------	-------------------------------

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>k</sup>

	435	61 (14,0)	438	45 (10,3)	1,36 [0,95; 1,96] 0,092
--	-----	-----------	-----	-----------	-------------------------------

### UE von besonderem Interesse

#### Arzneimittel-induzierte Leberschädigung

Alle Schweregrade	435	1 (0,2)	438	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,53] 0,575
-------------------	-----	---------	-----	---------	-------------------------------

Schweregrad $\geq 3$	435	1 (0,2)	438	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,53] 0,575
----------------------	-----	---------	-----	---------	-------------------------------

SUE	435	0	438	1 (0,2)	-
-----	-----	---	-----	---------	---

#### Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation

	435	0	438	0	-
--	-----	---	-----	---	---

#### Sensorische und/oder motorische periphere Neuropathie

Alle Schweregrade	435	230 (52,9)	438	236 (53,9)	0,98 [0,87; 1,11] 0,765
-------------------	-----	------------	-----	------------	-------------------------------



Schweregrad $\geq 3$	435	7 (1,6)	438	5 (1,1)	1,41 [0,45; 4,41] 0,555
SUE	435	1 (0,2)	438	1 (0,2)	1,01 [0,06; 16,05] 0,996
Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie <sup>l</sup>					
Alle Schweregrade	435	200 (46,0)	438	187 (42,7)	1,08 [0,93; 1,25] 0,329
Schweregrad $\geq 3$	435	182 (41,8)	438	176 (40,2)	1,04 [0,89; 1,22] 0,619
SUE	435	50 (11,5)	438	37 (8,4)	1,36 [0,91; 2,04] 0,135
Hepatische Toxizität <sup>l</sup>					
Alle Schweregrade	435	46 (10,6)	438	32 (7,3)	1,45 [0,94; 2,23] 0,093
Schweregrad $\geq 3$	435	8 (1,8)	438	4 (0,9)	2,01 [0,61; 6,64] 0,250
SUE	435	1 (0,2)	438	0	-

- a Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease, definiert als eine Läsion  $\geq 7,5$  cm (vorhanden vs. nicht vorhanden), geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt), p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.
- b Der Zeitpunkt des EFS-Ereignisses ist der Zeitpunkt des Tests oder der Biopsie, dessen Befund zu einer NALT führt, und nicht das Datum des Beginns der NALT.
- c Skala 0–100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- d MMRM-Modell mit Behandlung, Studienvisite, Interaktionsterm Behandlung x Studienvisite und Baselinewert als Kovariaten.
- e Skala 0–44. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik (Neuropathie), negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. Die klinische Relevanz des Effektes kann aufgrund fehlender Angaben zum Hedges' g nicht beurteilt werden.
- f Skala 0–100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten Verbesserung.
- g Skala 0–100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand/bessere Lebensqualität, positive Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- h Skala 0–60. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität.
- i Unstratifizierte Analyse; p-Wert basierend auf Wald-Test.
- j Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation im Wesentlichen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder bis zum Auftreten bestimmter UE, je nachdem, was früher auftrat. Krankheitsprogression und Folgetherapien, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit des Ergebnisses eingeschränkt ist.
- k Als UE von besonderem Interesse definiert.
- l Als „ausgewählte UE“ definiert.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visuelle Analogskala; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; HR = Hazard Ratio; IPI = Internationaler Prognostischer Index; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NALT = neue Anti-Lymphomtherapie; n. e. = nicht erreicht; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus.

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

ca. 5 510 bis 6 130 Patientinnen und 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: 22. August 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf)

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

Für Patientinnen und Patienten mit einem Internationalen Prognostischen Index (IPI) von 0–1 liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin vor.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Polatuzumab Vedotin	71 425,56 €
Cyclophosphamid	192,60 €
Doxorubicin	1 531,36 €
Prednison	82,21 €
Rituximab	21 713,72 €
Gesamt	94 945,45 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	77,65 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung	100 €	1	6	600 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8	800 €

### 5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Polatuzumab Vedotin eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Polatuzumab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) eingesetzt werden können:

Erwachsene mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Polatuzumab Vedotin zur Behandlung des Diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) 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 30. Mai 2022 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 1. September 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 8. November 2022 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:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

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

##### **2.2.2 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 Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 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 (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP))

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-06-01-D-827)

### Modul 1

(PDF 619,05 kB)

### Modul 2

(PDF 546,87 kB)

### Modul 3

(PDF 1,17 MB)

### Modul 4

(PDF 2,17 MB)

### Modul 4A Anhang 4G

(PDF 18,22 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/839/>

01.09.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2022 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 1,46 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 307,89 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2022
  - Mündliche Anhörung: 10.10.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 57,50 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 Ärztesgesellschaften 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 **22.09.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Polatuzumab Vedotin - 2022-06-01-D-827*). 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 am 10.10.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.02.2020 (Verfahren abgeschlossen)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Oktober 2022 um 14:00 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 Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	22.09.2022
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	14.09.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.09.2022
Gilead Sciences GmbH	20.09.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.09.2022
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	22.09.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2022
German Lymphoma Alliance und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und. Medizinische Onkologie e.V.	23.09.2022

### 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
<b>Roche Pharma AG</b>						
Herr Ladinek	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Gittinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Martin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Frau Famulla	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Pütz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Frau Meindl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Art	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Gilead Sciences GmbH</b>						
Frau Dr. Schmidt	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Frau Rieder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Frau Dr. Möhlenbrink	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Frau Dr. Thomsen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Glockner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
German Lymphoma Alliance und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und. Medizinische Onkologie e.V.						
Herr Prof. Dr. Borchmann	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. September 2022
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin / POLIVY
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) gehört zu den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und verläuft unbehandelt tödlich. Die Behandlung erfolgt in der ersten Therapielinie (1L, first line) mit kurativer Intention. Der seit 20 Jahren etablierte bisherige Standard Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) erfüllt dieses Ziel für etwa 60 % der Patienten. Dies bedeutet, dass 40 % der 1L DLBCL Patienten nicht geheilt werden können. Für diese Patienten besteht eine schlechte Prognose. Ihre Chance auf Krankheitsfreiheit sinkt deutlich, wenn der kurative Therapieansatz scheitert. In der randomisiert, kontrollierten Studie POLARIX konnte nun erstmals gezeigt werden, dass mit Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) eine wirksamere Therapie als R-CHOP zur Verfügung steht. Pola+R-CHP führt zu einer Reduktion von Rezidiven und erhöht die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und mögliche Heilung.</p> <p>Ein entscheidender therapeutischer Schritt bei der Erstlinienbehandlung des DLBCL ist das Erreichen einer kompletten Remission. Dies ermöglicht Patienten eine langfristige Krankheitsfreiheit. In der Indikation DLBCL wird das Therapieansprechen nach den Lugano-Kriterien beurteilt (1). Entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien wird auch in der vorliegenden Studie der Behandlungserfolg unter Therapie, nach Abschluss der Therapie und im Rahmen der routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen bewertet (2). Die Lugano-Kriterien unterteilen das Ansprechen der Patienten auf die Therapie in komplette</p>	

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remission (CR, complete remission), partielle Remission (PR, partial remission), stabile Erkrankung (SD, stable disease) und progressive Erkrankung (PD, progressive disease). Patienten mit CR gelten als krankheitsfrei und werden nach Abschluss der Therapie nicht weiter behandelt. Patienten, bei denen sich nach Abschluss der Therapie eine stabile Erkrankung (SD) oder ein Progress (PD) aufzeigen, benötigen umgehend eine anschließende Therapie.</p> <p>Patienten, die ein Therapieansprechen zeigen, bei denen aber nach Abschluss der Behandlung keine vollständige Remission vorliegt, werden als PR gewertet. Diese Patienten bilden eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichen klinischen Implikationen. Neben der nicht ausreichenden Lymphomregression, die eine weitere anschließende Behandlung notwendig macht, kann ein abwartendes Vorgehen bei grenzwertigen Befunden angebracht sein. Dies kann z.B. bei grenzwertiger FDG-Speicherung im PET-CT oder noch gering über dem Grenzwert vergrößerten Lymphknoten der Fall sein. Residuale Lymphknotenvergrößerungen können auch persistieren. Es besteht dann formal eine PR nach den Lugano-Kriterien, ohne Hinweis auf Lymphomaktivität ergibt sich jedoch keine Indikation zur weiteren Therapie.</p> <p>Vor dem Hintergrund der kurativen Therapieintention beim DLBCL gelten sowohl das Scheitern des kurativen Therapieansatzes sowie das Verhindern von Rezidiven nach Erreichen einer CR als patientenrelevant. Diese beiden Aspekte werden durch die Endpunkte ereignisfreies Überleben (EFS, Event Free Survival) und krankheitsfreies Überleben</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung wird der vorliegende, knapp statistisch signifikante Unterschied im EFS aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP in Bezug auf</p>

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(DFS, Disease Free Survival) in der Studie POLARIX abgebildet. In beiden Endpunkten zeigt Pola+R-CHP eine statistisch signifikante Verbesserung der Wirksamkeit - bei einer vergleichbaren Verträglichkeit und Lebensqualität im Vergleich zu R-CHOP.</p> <p>Pola+R-CHP stellt deshalb einen wichtigen Fortschritt in der Erstlinientherapie des DLBCL dar.</p>	<p>ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz feststellen zu können.</p> <p>Aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes wird das Ergebnis zum Endpunkt DFS in der vorliegenden Bewertung nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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><b>Inhaltsverzeichnis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung</li> <li>• Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ereignisfreies Überleben (EFS): Ausdruck des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes</li> <li>2. Krankheitsfreies Überleben (DFS): Ausdruck der Vermeidung von Rezidiven bei Patienten mit kompletter Remission</li> <li>3. Ergebnisse des Datenschnitts Juni 2022</li> </ol> </li> <li>• Anhang 1: Tabellarische Aufarbeitung des Datenschnitts Juni 2022 (POLARIX)</li> <li>• Literaturverzeichnis</li> </ul>		
<p><b>Zusammenfassung</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Erstlinientherapie des DLBCL erfolgt mit kurativer Intention. Der in der Studie POLARIX präspezifizierte Endpunkt EFS ist in der vorliegenden</li> </ul>		

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Operationalisierung geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für Patienten, die eine CR erreichen, bedeutet die Vermeidung von Rezidiven die Aufrechterhaltung der Krankheitsfreiheit. Der in der Studie POLARIX präspezifizierte Endpunkt DFS ist in der vorliegenden Operationalisierung geeignet, diese Vermeidung von Rezidiven abzubilden.</li><li>• Mit dieser Stellungnahme reichen wir die Ergebnisse des Datenschnitts vom Juni 2022 ein, welche die Ergebnisse des Datenschnitts vom Juni 2021 bestätigen. Im aktuellen Datenschnitt reduziert Pola+R-CHP im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes (EFS) statistisch signifikant um 21% und die Vermeidung von Rezidiven (DFS) statistisch signifikant um 28%.</li><li>• Pola+R-CHP zeigt für die patientenrelevanten Endpunkte ereignisfreies und krankheitsfreies Überleben erstmals eine Überlegenheit gegenüber dem bisherigen Standard R-CHOP. Pola+R-CHP besitzt einen beträchtlichen Zusatznutzen und stellt einen wichtigen Fortschritt in der Erstlinientherapie des DLBCL dar.</li></ul>	

Stellungnehmer: Roche

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. 20f.	<p><b>1. Ereignisfreies Überleben (EFS): Ausdruck des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes</b></p> <p>Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL werden mit kurativer Intention behandelt. Das Ziel ist die Heilung, sprich eine langfristige Krankheitsfreiheit, die keine weitere Anti-Lymphomtherapie notwendig macht. Vor diesem Hintergrund ist ein Scheitern des kurativen Ansatzes patientenrelevant. Dieses Scheitern ist im Endpunkt EFS abgebildet. Die im Dossier vorgelegte Operationalisierung entspricht dem präspezifiziertem Endpunkt EFSeff der POLARIX-Studie. Der kurative Therapieansatz zählt als gescheitert bei (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod, (3) Initiierung einer neuen Anti-Lymphomtherapie aus Wirksamkeitsgründen und (4) positives Biopsieergebnis nach Behandlungsende (gleichbedeutend mit Nachweis einer Resterkrankung).</p> <p>Eine formal zum Behandlungsende dokumentierte PR ist nicht zwingend gleichzusetzen mit dem Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Es besteht die Möglichkeit einer langfristigen Krankheitsfreiheit durch Transformation in Richtung einer kompletten Remission. Es kann jedoch auch ein nicht ausreichendes Ansprechen kennzeichnen, welches eine weitere Anti-Lymphomtherapie notwendig macht. Der Start einer weiteren Anti-</p>	<p>Voraussetzung für eine Kuration ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR). Zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes muss demnach sowohl ein Nicht-Erreichen der CR durch die Therapie sowie ein möglicher Krankheitsrückfall nach Erreichen der CR im Endpunkt erfasst werden. Krankheitsrückfälle werden über die Ereignisse Rezidiv und Tod im EFS berücksichtigt. Über die Komponente Krankheitsprogression wird ein Teil der Patientinnen und Patienten erfasst, welche keine CR erreichen. Vor dem Hintergrund der Responsekriterien repräsentiert die Krankheitsprogression jedoch nicht alle Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR, da die partielle Remission (PR) und eine stabile Erkrankung (SD) ebenfalls Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR darstellen.</p> <p>Diesbezüglich ergibt sich bei der vorliegenden Operationalisierung des EFS eine Unklarheit dahingehend, inwieweit die Ereignisse einer SD oder PR durch die „Initiierung einer neuen Anti-Lymphomtherapie“ und „positiver Biopsiebefund nach Behandlungsende“ vollständig erfasst werden. Jedoch wiesen in der Studie POLARIX zum Behandlungsende weniger als 10 % der Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lymphomtherapie kennzeichnet das patientenrelevante Ereignis, welches das Scheitern des kurativen Therapieansatzes repräsentiert. Bei einer SD zum Behandlungsende ist umgehend eine weitere Therapie einzuleiten. Dies ist aufgrund der Aggressivität des DLBCL notwendig. Die Kriterien 3 und 4 erfassen daher zuverlässig die Patienten mit PR und SD, die als Therapieversagen gewertet werden und bei denen Ereignisse aufgetreten sind, die für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stehen. Aus diesem Grund sehen wir die vorliegende Operationalisierung als adäquat an, um eine medizinisch relevante Aussage zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes zu machen, der die tatsächlichen klinischen Verläufe berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung wird der Endpunkt ereignisfreies Überleben in der vorliegenden Operationalisierung als patienten- und bewertungsrelevant eingestuft, da diese das Scheitern des kurativen Therapieansatzes adäquat erfasst. Die Ergebnisse werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Pola+R-CHP herangezogen.</p>	<p>Patienten im Interventions- und Kontrollarm eine PR und weniger als 1 % eine SD auf. Zudem bildet nach Aussage von klinischen Experten in der mündlichen Anhörung zur vorliegenden Nutzenbewertung die in der Studie POLARIX verwendete Operationalisierung des EFS die Versorgungsrealität adäquat ab. Vor diesem Hintergrund verbleibt dennoch eine Unsicherheit zur Aussagekraft des EFS in der vorliegenden Operationalisierung, die als gering eingeschätzt wird.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt EFS zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP. Das mediane EFS war sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm der Studie POLARIX zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 15. Juni 2022 noch nicht erreicht. Der statistisch signifikante Unterschied basiert auf einer Hazard Ratio (HR) von 0,785, einer oberen 95%-Konfidenzintervallgrenze von 0,999 und einem p-Wert von 0,0484, was einen nur knapp statistisch signifikanten Unterschied anzeigt. Einschränkend ist zu beachten, dass die Beurteilung der Ereignisse des EFS nicht auf einer unabhängigen zentralen Beurteilung basiert, sondern durch das lokale, jedoch verblindete ärztliche Prüfpersonal erfolgte.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtbetrachtung wird der vorliegende, knapp statistisch signifikante Unterschied im EFS aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP in Bezug auf ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz feststellen zu können.</p>
S. 21f.	<p><b>2. Krankheitsfreies Überleben (DFS): Ausdruck der Vermeidung von Rezidiven bei Patienten mit einer kompletten Remission</b></p> <p>Rezidive stellen in der vorliegenden Indikation des unbehandelten DLBCL patientenrelevante Ereignisse da. Patienten können ein Rezidiv nach einer zuvor erreichten kompletten Remission erleiden. Eine Feststellung des Therapieansprechens erfolgt anhand der Lugano-Kriterien unter, zum Ende und nach Abschluss der Therapie. Das Erreichen einer CR ist notwendig, aber nicht hinreichend für die Bewertung des langfristigen Therapieerfolges. Vielmehr ist das Verbleiben in einer CR Ausdruck der Krankheitsfreiheit, d.h. die Zeit bis zum Rezidiv oder Tod. Dabei kann das Erreichen einer CR vor Behandlungsende, zum Behandlungsende oder nach dem Behandlungsende liegen. Der Endpunkt DFS in der im Dossier</p>	<p>Das krankheitsfreie Überleben war in der Studie POLARIX definiert als Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten kompletten Remission (CR), bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel) -Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.</p> <p>Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gescheitert ist.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorgelegten Operationalisierung bildet die Dauer des ununterbrochenen Verbleibs in einer kompletten Remission bis zu einem etwaigen Rezidiv oder Tod ab. Diese Dauer ist gleichzusetzen mit der Zeit, in der sich ein Patient in einer kurativen Therapiesituation befindet. Dies ist patientenrelevant, da es die Vermeidung von Krankheit und Rezidiv ohne andauernde Behandlung abbildet. Diese Operationalisierung entspricht dem präspezifizierten Endpunkt DFS in der Studie POLARIX. Um die unterschiedliche Dynamik des Ansprechens auf patientenindividueller Ebene methodisch adäquat abbilden zu können, ist der Endpunkt DFS definiert ab dem erstmaligen Feststellen einer CR. Für eine vollumfängliche Abbildung der klinischen Situationen wäre ein singulärer Startpunkt der Analyse nicht geeignet. Dies ist auch der Grund für die Differenz zwischen der Anzahl an CR zum Behandlungsende und der in die Analyse eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung wird der Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der vorliegenden Operationalisierung als patienten-</p>	<p>Die Ergebnisse zum Endpunkt DFS zeigen einen nur knapp statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP mit einer HR von 0,72, einer oberen 95%-Konfidenzintervallgrenze von 0,99 und einem p-Wert von 0,0397.</p> <p>Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes DFS in der POLARIX-Studie gehen in die Auswertung nur Patientinnen und Patienten ein, bei denen infolge der Therapie im Interventions- und Vergleichsarm der Studie eine CR erzielt worden war. Somit handelt es sich um eine gegenüber der ITT-Population durch die Studienbehandlung selektierte Auswertungspopulation, was mit einem potentiellen Bruch der Randomisierung einhergeht. Es liegt ein deutlicher Unterschied zwischen der Anzahl der Patientinnen und Patienten der ITT-Population und der Auswertungspopulation für das DFS vor. Zudem gehen mehr Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Daher wird das Ergebnis des Endpunktes als per se potentiell hochverzerrt eingeschätzt.</p> <p>Weiterhin ist die Anzahl der CR-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen zum Behandlungsende geringer als die Anzahl der in der DFS-Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten.</p>

Stellungnehmer: Roche

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)
	und bewertungsrelevant eingestuft. Die Ergebnisse werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Pola+R-CHP herangezogen.	<p>Es ist unklar, inwieweit neben Patientinnen und Patienten mit CR nach Abschluss der Erstlinientherapie auch Personen für die DFS-Analyse berücksichtigt wurden, bei denen zwischenzeitlich eine CR festgestellt wurde und bei denen bereits vor Abschluss der Therapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Diese Unklarheit konnte durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig ausgeräumt werden.</p> <p>Aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes wird das Ergebnis zum Endpunkt DFS in der vorliegenden Bewertung nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>
S. 11 Dritter Absatz	<p><b>3. Ergebnisse des Datenschnitts Juni 2022</b></p> <p>In der Nutzenbewertung wird festgestellt, dass die Ergebnisse für den Datenschnitt Juni 2022 noch nicht vorliegen. Mit dieser Stellungnahme reichen wir die jetzt vorliegenden entsprechenden Daten analog zu den Analysen im Dossier ein (3).</p>	

Stellungnehmer: Roche

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>Der Datenschnitt vom 15. Juni 2022 bestätigt die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28. Juni 2021. Eine tabellarische Aufarbeitung befindet sich im Anhang (siehe Anhang A). Die mediane Überlebensnachbeobachtungszeit bei diesem Datenschnitt beträgt 40 Monate.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der G-BA berücksichtigt, dass die Ergebnisse des Datenschnitts vom Juni 2022 die Ergebnisse des Datenschnitts vom Juni 2021 bestätigen. Dies erlaubt eine belastbare Beurteilung der Ergebnisse von EFS und DFS hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes bzw. der Vermeidung von Rezidiven.</p>	<p>Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

**A. Anhang 1: Tabellarische Aufarbeitung des Datenschnitts Juni 2022 (POLARIX)**

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens für Überlebensendpunkte (Morbidität, Mortalität)

<b>Überlebensendpunkte (Morbidität, Mortalität)</b>	<b>HR [95 %-KI] Datenschnitt 28. Juni 2021</b>	<b>HR [95 %-KI] Datenschnitt 15. Juni 2022</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Morbidität</b>			
Krankheitsfreies Überleben	0,70 [0,50; 0,98]	0,72 [0,53; 0,99]	Beträchtlich
Ereignisfreies Überleben	0,75 [0,58; 0,96]	0,79 [0,62; 0,9992]	
Progressionsfreies Überleben	0,73 [0,57; 0,95]	0,76 [0,60; 0,97]	
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	0,94 [0,65; 1,37]	0,94 [0,67; 1,33]	Kein Zusatznutzen belegt
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall			

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität)

<b>Patientenberichtete Endpunkte (Morbidität)</b>			
<b>Bewertung der Effektschätzer</b> Datenschnitt 28. Juni 2021	<b>Bewertung der Effektschätzer</b> Datenschnitt 15. Juni 2022	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	
<b>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)</b>			
Kein Unterschied <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Diarrhoe</li> </ul> Kein einheitliches Bild <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlungsende: RR = 1,11; 95 %-KI [0,84; 1,47]</li> <li>○ 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 3,56; 95 %-KI [1,54; 8,25]</li> </ul> </li> <li>• Verstopfung                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlungsende: RR = 1,67; 95 %-KI [1,04; 2,69]</li> <li>○ 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 1,73; 95 %-KI [0,69; 4,38]</li> </ul> </li> </ul>	Kein Unterschied <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Diarrhoe</li> </ul> Kein einheitliches Bild <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlungsende: RR = 1,11; 95 %-KI [0,84; 1,47]</li> <li>○ 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 1,86; 95 %-KI [1,20; 2,90]</li> </ul> </li> <li>• Verstopfung                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlungsende: RR = 1,67; 95 %-KI [1,04; 2,69]</li> <li>○ 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 1,59; 95 %-KI [0,89; 2,85]</li> </ul> </li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt	
<b>FACT GOG/NTX</b>			
Kein einheitliches Bild <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsende: RR = 1,46; 95 %-KI [1,09; 1,98]</li> <li>• 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 1,82; 95 %-KI [0,87; 3,82]</li> </ul>	Kein einheitliches Bild <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsende: RR = 1,46; 95 %-KI [1,08; 1,97]</li> <li>• 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 1,10; 95 %-KI [0,73; 1,74]</li> </ul>		
<b>EQ-5D VAS</b>			
Kein Unterschied <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsende: RR = 1,10; 95 %-KI [0,69; 1,76]</li> <li>• 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 2,01; 95 %-KI [0,63; 6,44]</li> </ul>	Kein einheitliches Bild <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsende: RR = 1,10; 95 %-KI [0,69; 1,76]</li> <li>• 24 Monate nach Behandlungsende: RR = 2,37; 95 %-KI [1,17; 4,82]</li> </ul>		
a: jeweils ezogen auf die beiden Responderanalysen Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; FACT GOG/NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy, Gynecologic Oncology Group / Neurotoxicity; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Lebensqualität)

<b>Patientenberichtete Endpunkte (Lebensqualität)</b>			
<b>Bewertung der Effektschätzer</b> Datenschnitt 28. Juni 2021	<b>Bewertung der Effektschätzer</b> Datenschnitt 15. Juni 2022	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	
<b>EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)</b>			
Kein Unterschied <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> <li>• Globaler Gesundheitsstatus</li> </ul>	Kein Unterschied <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> <li>• Globaler Gesundheitsstatus</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt	
<b>FACT-LymS</b>			
• Kein Unterschied <sup>a</sup>	• Kein Unterschied <sup>a</sup>		
a: jeweils bezogen auf die beiden Responderanalysen Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy, Lymphoma Subscale; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeitsendpunkte

Verträglichkeitsendpunkte	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
	Datenschnitt 28. Juni 2021	Datenschnitt 15. Juni 2022	
<b>Generelle Verträglichkeit</b>			
Patienten mit UE	1,00 [0,98; 1,01]	1,00 [0,98; 1,01]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	1,01 [0,91; 1,13]	1,01 [0,91; 1,13]	
Patienten mit UE Grad 3	1,11 [0,90; 1,38]	1,09 [0,88; 1,35]	
Patienten mit UE Grad 4	0,91 [0,75; 1,12]	0,93 [0,76; 1,13]	
Patienten mit UE Grad 5	1,31 [0,58; 2,95]	1,31 [0,58; 2,95]	
Patienten mit SUE	1,11 [0,92; 1,35]	1,11 [0,92; 1,35]	
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	0,94 [0,56; 1,56]	0,93 [0,56; 1,57]	
<b>Spezifische Verträglichkeit</b>			
Periphere Neuropathie $\geq$ Grad 2 (sensorisch und/oder motorisch)	0,83 [0,60; 1,13]	0,81 [0,59; 1,10]	Kein Zusatznutzen belegt
Infektionen $\geq$ Grad 3	1,21 [0,87; 1,68]	1,21 [0,87; 1,68]	
Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie	1,08 [0,93; 1,25]	1,07 [0,92; 1,24]	
Periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch)	0,98 [0,87; 1,11]	0,98 [0,87; 1,11]	
Infektionen	1,16 [1,01; 1,34]	1,16 [1,01; 1,34]	
Hepatische Toxizität	1,45 [0,94; 2,23]	1,40 [0,92; 2,15]	
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

## Literaturverzeichnis

1. 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; 2014.
2. DGHO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand November 2018.
3. Roche. Ergebnisse des Datenschnitts Juni 2022; 2022.

## 5.2 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	21.September.2022
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin (Polivy®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Vorgangsnummer 2022-06-01-D-827) von Polivy® (Polatuzumab Vedotin) in der Indikation Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). AbbVie erforscht den Wirkstoff Epcoritamab in der Indikation DLBCL, daher betrifft die Dossierbewertung von Polatuzumab Vedotin auch AbbVie.</p> <p>Der G-BA hat am 01. September 2022 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Polatuzumab Vedotin vom Roche Pharma AG veröffentlicht (1).</p> <p>Das Orphan Drug Polatuzumab Vedotin ist zugelassen und wird angewendet in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL. Weiterhin ist es zugelassen und wird angewendet 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 (2).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der pivotalen Studie POLARIX (NCT03274492) durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung stellte der G-BA die Studienergebnisse der POLARIX-Studie zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (B-Symptomatik), Lebensqualität und Sicherheit (Nebenwirkungen) deskriptiv dar.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Operationalisierung des Endpunkts Event-freies Überleben (EFS)</li></ol> <p><b>A. Patientenrelevanz des Endpunkts <i>Ergebnisfreies Überleben (EFS, event-free survival)</i> für Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom im Rahmen einer kurativ intendierten Behandlungssituation</b></p> <p>AbbVie begrüßt, dass der G-BA den Endpunkt EFS in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant für die Nutzenbewertung heranzieht und darstellt. Das Scheitern des kurativen Ansatzes stellt für Patienten in der Situation einen relevanten Endpunkt dar (1). Aufgrund des aggressiven Charakters führt das DLBCL unbehandelt schnell zum Tode. Grundsätzlich bieten Immunchemotherapeutika in früheren Therapielinien eine potenziell kurative Behandlungsoption. Hier liegt die Heilungsrate bei 60-70% (3).</p> <p>EFS in der POLARIX-Studie ist ein präspezifizierter kombinierter Endpunkt, welcher sich aus folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1. „Progression oder Rezidiv“ oder</li><li>• 2. „Tod, jedweder Ursache“</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. „andere wirksamkeitsbezogene Notwendigkeit einer NALT (next anti-lyphoma therapy)-Initiierung“ oder</li> <li>• 4. „Biopsie nach Behandlungsende, die Resterkrankung nachweist“ (4).</li> </ul> <p>Nach Meinung des G-BA ist die Operationalisierung nicht geeignet, das Scheitern der potenziellen Heilung hinreichend sicher abzudecken. Dies hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gewählte Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird und die Ergebnisse lediglich ergänzend dargestellt werden (1).</p> <p>Der G-BA begründet sein Vorgehen damit, dass unklar sei, ob Patienten mit einem teilweisen Ansprechen (PR, partial response) oder einer stabilisierten Krankheitslast (SD, stable disease) durch die Operationalisierung des pU abgedeckt seien. Basierend darauf sei das Scheitern der Heilung für diese Patienten nicht hinreichend abgebildet (1).</p> <p>AbbVie ist der Auffassung, dass die vom pU gewählte Operationalisierung des Endpunktes EFS in der pivotalen POLARIX-Studie dem Standard der klinischen Forschung entspricht. AbbVie ist zudem der Ansicht, dass das Scheitern einer potenziellen Heilung durch die vier gewählten Einzelkomponenten der vom pU gewählten Operationalisierung in Gänze abgebildet werden. Dies liegt darin begründet, dass durch die gängige Behandlungspraxis des DLBCL in der Erstlinie eine Erfassung der PR bzw. SD über einer oder mehrere der vier Endpunktkomponenten abgedeckt werden.</p>	<p>Voraussetzung für eine Kuration ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR). Zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes muss demnach sowohl ein Nicht-Erreichen der CR durch die Therapie sowie ein möglicher Krankheitsrückfall nach Erreichen der CR im Endpunkt erfasst werden. Krankheitsrückfälle werden über die Ereignisse Rezidiv und Tod im EFS berücksichtigt. Über die Komponente Krankheitsprogression wird ein Teil der Patientinnen und Patienten erfasst, welche keine CR erreichen. Vor dem Hintergrund der Responsekriterien repräsentiert die Krankheitsprogression jedoch nicht alle Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR, da die partielle Remission (PR) und eine stabile Erkrankung (SD) ebenfalls Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR darstellen.</p> <p>Diesbezüglich ergibt sich bei der vorliegenden Operationalisierung des EFS eine Unklarheit dahingehend, inwieweit die Ereignisse einer SD oder</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Behandlungspraxis spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinienempfehlungen wider: Laut der aktuellen Konsultationsfassung der S3-Leitlinie wird eine SD als unzureichendes Ansprechen auf die Primärtherapie verstanden und es wird empfohlen bei Patienten mit einem SD nach vorangegangener Chemo-Immuntherapie eine Folgetherapie zu initiieren (5). Es ist daher davon auszugehen, dass bei Patienten mit SD eine Folgetherapie eingeleitet wird und diese Ereignisse durch die Einzelkomponente 3 (NALT-Initiierung) in der Operationalisierung des pU adressiert wird. Die Konsultationsfassung der deutschen S3-Leitlinie empfiehlt außerdem einige Wochen nach dem letzten Therapiezyklus ein Abschluss-PET/CT durchzuführen. Als negatives PET/CT gelten die Kategorien 1-3 auf der 5-Punkteskala. Dies entspricht laut Lugano-Kriterien einer CR (6). Alle anderen Befunde (damit auch PR) gelten als negatives Abschluss-PET/CT und Patienten müssen in die Nachsorge übergeleitet werden (5).</p> <p>Auch die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt nach Abschluss der Therapie ein PET/CT durchzuführen und auch eine weitere Abklärung mittels Biopsie in Betracht zu ziehen. Bei fehlender CR soll dann eine Folgetherapie initiiert werden. Die NCCN-Leitlinie empfiehlt somit bei PR und SD (entsprechend der Lugano-Kriterien) explizit eine Folgetherapie, wie bei einer Krankheitsprogression bzw. Scheitern des Therapieansatzes.</p> <p>Folglich kann auch für die PR aufgrund empfohlener Behandlungspraxis davon ausgegangen werden, dass die Ereignisse durch die Operationalisierung des EFS in der POLARIX-Studie durch eine oder mehrere der vier Einzelkomponenten erfasst werden (7).</p> <p><b>Zusammenfassung</b></p>	<p>PR durch die „Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie“ und „positiver Biopsiebefund nach Behandlungsende“ vollständig erfasst werden. Jedoch wiesen in der Studie POLARIX zum Behandlungsende weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm eine PR und weniger als 1 % eine SD auf. Zudem bildet nach Aussage von klinischen Experten in der mündlichen Anhörung zur vorliegenden Nutzenbewertung die in der Studie POLARIX verwendete Operationalisierung des EFS die Versorgungsrealität adäquat ab. Vor diesem Hintergrund verbleibt dennoch eine Unsicherheit zur Aussagekraft des EFS in der vorliegenden Operationalisierung, die als gering eingeschätzt wird.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt EFS zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP. Das mediane EFS war sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm der Studie POLARIX zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 15. Juni 2022 noch nicht erreicht. Der statistisch signifikante Unterschied basiert auf einer Hazard Ratio (HR) von 0,785, einer oberen 95%-Konfidenzintervallgrenze von 0,999 und einem p-Wert von 0,0484, was einen nur knapp statistisch signifikanten Unterschied anzeigt. Einschränkend ist zu beachten, dass die Beurteilung der Ereignisse des EFS nicht auf einer unabhängigen zentralen Beurteilung basiert, sondern durch das lokale, jedoch verblindete ärztliche Prüfpersonal erfolgte.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird der vorliegende, knapp statistisch signifikante Unterschied im EFS aufgrund der geringen Größe des</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Meinung von AbbVie entspricht die gewählte Operationalisierung des Endpunkts EFS dem anerkannten Stand der klinischen Forschung. Aufgrund der gängigen Behandlungspraxis basierend auf aktuellen Leitlinienempfehlungen ist davon auszugehen, dass die Einzelkomponenten 1-4 sämtliche Patienten abdecken, bei denen aufgrund eines Ereignisses (siehe oben) von einem Scheitern der Heilung gesprochen werden kann. Abweichend von der Meinung des G-BA sieht AbbVie hierbei ebenfalls die Patienten mit SD und PR gänzlich inkludiert. Die Operationalisierung des pU sollte daher zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP in Bezug auf ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz feststellen zu können.</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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Polatuzumab\\_Vedotin\\_D-827.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab_Vedotin_D-827.pdf). [Zugriffsdatum: 06.09.2022].
2. Roche Pharma AG. Fachinformation Polivy ® 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022602>. [Zugriffsdatum: 06.09.2022].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom 2022. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@guideline/html/index.html). [Zugriffsdatum: 25.08.2022].
4. Roche Pharma AG. Modul 4 A Polatuzumab Vedotin (POLIVY®) - Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5813/2022\\_05\\_06\\_Modul4A\\_Polatuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5813/2022_05_06_Modul4A_Polatuzumab.pdf). [Zugriffsdatum: 06.09.2022].
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten 2022. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/LL\\_DLBC\\_Langversion\\_1\\_01.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/LL_DLBC_Langversion_1_01.pdf). [Zugriffsdatum: 25.08.2022].
6. Cheson BD, Fisher RI, 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.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-cell lymphomas Version 5.2022 - July 12, 2022 2022. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf). [Zugriffsdatum: 05.09.2022].

### 5.3 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	<< 16. September 2022 >>
Stellungnahme zu	<< Polatuzumab Vedotin/Polivi® >>
Stellungnahme von	<< <i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ausschließlich ergänzende Berücksichtigung der Endpunkte EFS und DFS durch den G-BA</b></p> <p>Die Endpunkte Ereignisfreies Überleben (EFS) sowie Krankheitsfreies Überleben werden in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz in den vorliegenden Operationalisierungen ergänzend dargestellt.</p> <p>Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einem kurativen Ansatz. Mit dem Erreichen einer kompletten Remission beginnt für den Patienten eine krankheitsfreie Zeit mit dem Ziel einer Heilung. Bei Patienten den Zustand einer kompletten Remission aufrechtzuerhalten, d. h. einen Krankheitsrückfall zu verhindern, bedeutet für Patienten die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Das Nichterreichen einer CR ist gleichbedeutend mit dem Scheitern einer potenziellen Heilung.</p> <p>Die Verlängerung des Überlebens durch eine Therapie kann bei Patienten mit kurativer Intension erst nach mehreren Jahren nachgewiesen werden.</p> <p><b>Daher sind in dieser Therapiesituation DFS bzw. EFS die Endpunkte der Wahl. MSD ist der Ansicht, dass die Patientenrelevanz der Endpunkte EFS und DFS im vorliegenden Anwendungsgebiet anerkannt werden sollte.</b></p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich im Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein knapp statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP, der aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet wird, um mit hinreichender Sicherheit eine diesbezügliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP feststellen zu können.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) werden aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten bedingt durch den Bruch der Randomisierung und der vorliegenden Operationalisierung des DFS und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	15. September 2022
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/ Polivy®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 1.9.2022 die Dossierbewertung zu Polatuzumab Vedotin, Handelsname: Polivy® in der folgenden Indikation durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Polatuzumab Vedotin wird in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).</li></ul> <p>Die epidemiologischen Daten und die Kosten des Arzneimittels wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG Bericht Nr. 1413) überprüft [2]. Der Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a S. 10 SGB V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als belegt [1, 3]. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2).</p> <p>Gilead Sciences GmbH nimmt daher nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung durch den G-BA zum folgenden Thema:</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Patientenrelevanz des Endpunkts: Progressionsfreies Überleben (PFS)</li></ul>	
<p><u>Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>In der vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung zu Polatuzumab Vedotin wird der morbiditätsrelevante Endpunkt Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt [1].</p> <p>Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Die Beurteilung von PFS erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome. Als Grund für die fehlende Patientenrelevanz des PFS wird angeführt, dass die Krankheitsprogression ausschließlich anhand bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik erfolgte [1].</p> <p><u>Position Gilead Sciences GmbH:</u></p> <p>Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten [4].</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses. Dies trifft auch gerade bei der Indikation von DLBCL zu, da diese zu den aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom-Erkrankungen zählt. PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt [5]. Gemäß Leitlinie ist eine ereignisfreie Periode von mindestens zwei Jahren mit einem Gesamtüberleben in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar [6].</p> <p>Infolgedessen vertritt Gilead Sciences GmbH die Position, dass auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Aus Sicht von Gilead Sciences GmbH sollten ergänzend medizinische Fachgesellschaften und biometrische Experten zur Bewertung von Endpunkten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz indikationsspezifisch einbezogen werden.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLARIX definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p>Das PFS war unter Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Es handelt sich bei dem Endpunkt um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Endpunktkomponenten Krankheitsprogression und Rezidiv gehen, neben weiteren Endpunktkomponenten, in den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein.</p> <p>Vor dem Hintergrund des hier vorliegenden kurativen Therapieansatzes wird die Aussagekraft des PFS in der vorliegenden Operationalisierung, auch gegenüber den Endpunkten Ereignisfreies Überleben (EFS) und Krankheitsfreies Überleben (DFS), für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt PFS wird für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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)
	Nicht zutreffend.	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung für Orphan Drugs 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. Stand: 1. September 2022. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Polatuzumab\\_Vedotin\\_D-827.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab_Vedotin_D-827.pdf). [Zugriff am: 08.09.2022]
2. Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1413 Polatuzumab Vedotin (unbehandeltes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) –Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 13. Dezember 2021. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5816/2022-06-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Polatuzumab\\_Vedotin\\_D-827.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5816/2022-06-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Polatuzumab_Vedotin_D-827.pdf). [Zugriff am: 08.09.2022]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO\\_2022-05-19\\_iK\\_2022-08-17.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf). [Zugriff am: 19.09.2022]
4. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.
5. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf). [Zugriff am: 05.01.2022]
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.

## 5.5 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21. September 2022
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin (Polivy®) Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022-06-01-D-827
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. September 2022 veröffentlichte der G-BA die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin sowie die dazugehörige Bewertung der Kosten und Patientenzahlen des IQWiG [1,2].</p> <p>B. Polatuzumab Vedotin (Polivy®) wurde bereits 2020 erstmalig zugelassen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Indikationserweiterung, die am 24. Mai 2022 zugelassen wurde, betrachtet: Erwachsene Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) [3].</p> <p><b>Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Endpunkte Ereignisfreies Überleben (EFS - event free survival) sowie Krankheitsfreies Überleben (DFS - disease free survival) nur ergänzend dargestellt. Aus Sicht von Bristol Myers Squibb (BMS) stellen beide Endpunkte jedoch insbesondere, aber nicht nur, im kurativen Behandlungssetting patientenrelevante Endpunkte dar.</p> <p><b><u>EFS</u></b></p> <p>Im vorliegenden Verfahren operationalisiert der pU das Ereignisfreie Überleben „als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <p>I. Progress oder Rezidiv</p>	<p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig,</p>

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>II. Tod jedweder Ursache</i></p> <p><i>III. durch den Prüfarzt bewertete, andere wirksamkeitsbezogene Notwendigkeit einer NALT (Next anti-lymphoma therapy) - Initiierung als Progress oder Rezidiv, die nicht im Protokoll spezifiziert war</i></p> <p><i>IV. Biopsie nach Behandlungsende, die eine positive Resterkrankung nachweist, unabhängig davon, ob eine NALT-Initiierung erfolgte oder nicht.</i></p> <p><i>Die Beurteilung des ereignisfreien Überlebens erfolgt durch den Prüfarzt basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel) -Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome und klinischen Untersuchungen. [...] Die Bewertung der vier Komponenten [...] erfolgte anhand von klar definierten, objektiven Kriterien. Der Prüfarzt war verblindet.“ [4]</i></p> <p>In der vorliegenden Indikation erhalten Patient:innen Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) mit einer kurativen Intention [1, 4]. Das Scheitern dieser Erstlinientherapie und somit der potenziellen Heilung ist für die Patient:innen von höchster Relevanz und kann mit sowohl schweren psychischen als auch physischen Belastungen einhergehen. Insbesondere da die Chance auf eine Heilung merklich sinkt und anschließende Folgetherapien sehr belastend sind [4].</p> <p>Der G-BA hat den Endpunkt EFS bereits bei einem vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet des unbehandelten systemischen</p>	<p>inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Voraussetzung für eine Kuration ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR). Zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes muss demnach sowohl ein Nicht-Erreichen der CR durch die Therapie sowie ein möglicher Krankheitsrückfall nach Erreichen der CR im Endpunkt erfasst werden. Krankheitsrückfälle werden über die Ereignisse Rezidiv und Tod im EFS berücksichtigt. Über die Komponente Krankheitsprogression wird ein Teil der Patientinnen und Patienten erfasst, welche keine CR erreichen. Vor dem Hintergrund der Responsekriterien repräsentiert die Krankheitsprogression jedoch nicht alle Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR, da die partielle Remission (PR) und eine stabile Erkrankung (SD) ebenfalls Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR darstellen.</p> <p>Diesbezüglich ergibt sich bei der vorliegenden Operationalisierung des EFS eine Unklarheit dahingehend, inwieweit die Ereignisse einer SD oder PR durch die „Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie“ und „positiver Biopsiebefund nach Behandlungsende“ vollständig erfasst werden. Jedoch wiesen in der Studie POLARIX zum Behandlungsende weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm eine PR und weniger als 1 % eine SD auf. Zudem bildet nach Aussage von klinischen Experten in der mündlichen Anhörung zur vorliegenden Nutzenbewertung die in der Studie POLARIX verwendete</p>

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anaplastischen großzelligen Lymphom für die Nutzenbewertung herangezogen [5].</p> <p>Da alle in den Endpunkt EFS eingeschlossenen Einzelkomponenten einem Scheitern der Primärtherapie entsprechen und Polatuzumab Vedotin einen signifikanten positiven Effekt hinsichtlich dieses Endpunkts zeigt [4], sollte dieser als ein relevantes Ergebnis für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><b><u>DFS</u></b></p> <p>Im vorliegenden Verfahren operationalisiert der pU das Krankheitsfreie Überleben (DFS) „als Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten kompletten Remission (CR, complete remission) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jedweder Ursache. Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgt durch den Prüfarzt basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.“ [4]</p> <p>Wie zuvor ausgeführt, handelt es sich bei der Gabe von Polatuzumab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet um einen kurativen Therapieansatz [1,4]. Ein Krankheitsrückfall bei Patient:innen mit einer zuvor diagnostizierten CR stellt eine „Schock-Diagnose“ dar, da diese</p>	<p>Operationalisierung des EFS die Versorgungsrealität adäquat ab. Vor diesem Hintergrund verbleibt dennoch eine Unsicherheit zur Aussagekraft des EFS in der vorliegenden Operationalisierung, die als gering eingeschätzt wird.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird der vorliegende, knapp statistisch signifikante Unterschied im EFS aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP in Bezug auf ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz feststellen zu können.</p> <p>Das krankheitsfreie Überleben war in der Studie POLARIX definiert als Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten kompletten Remission (CR), bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel) -Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome<sup>2</sup>.</p> <p>Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Ein Rezidiv bedeutet, dass</p>

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer langfristigen Krankheitsfreiheit bzw. Heilung entgegensteht. Hinzu kommen die bereits beschriebenen psychischen und physischen Belastungen, die mit dem Scheitern der Primärtherapie einhergehen.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) sieht Verlängertes Progressionsfreies Überleben (PFS, progression free survival)/DFS in onkologischen Studien als patientenrelevant an: <i>„Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“</i> [6].</p> <p>Da Rezidive das Scheitern der Primärtherapie bedeuten, sind diese im kurativen Behandlungssetting als patientenrelevant einzustufen [1]. Deshalb sollte der Endpunkt DFS als ein patientenrelevantes Therapieziel in die vorliegende Nutzenbewertung einfließen, insbesondere da Polatuzumab Vedotin bei diesem Endpunkt einen signifikanten positiven Effekt zeigt [4].</p>	<p>der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gescheitert ist.</p> <p>Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes DFS in der POLARIX-Studie gehen in die Auswertung nur Patientinnen und Patienten ein, bei denen infolge der Therapie im Interventions- und Vergleichsarm der Studie eine CR erzielt worden war. Somit handelt es sich um eine gegenüber der ITT-Population durch die Studienbehandlung selektierte Auswertungspopulation, was mit einem potentiellen Bruch der Randomisierung einhergeht. Es liegt ein deutlicher Unterschied zwischen der Anzahl der Patientinnen und Patienten der ITT-Population und der Auswertungspopulation für das DFS vor. Zudem gehen mehr Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Daher wird das Ergebnis des Endpunktes als per se potentiell hochverzerrt eingeschätzt.</p> <p>Weiterhin ist die Anzahl der CR-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen zum Behandlungsende geringer als die Anzahl der in der DFS-Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten. Es ist unklar, inwieweit neben Patientinnen und Patienten mit CR nach Abschluss der Erstlinientherapie auch Personen für die DFS-Analyse berücksichtigt wurden, bei denen zwischenzeitlich eine CR festgestellt wurde und bei denen bereits vor Abschluss der Therapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Diese Unklarheit konnte durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig ausgeräumt werden.</p>

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes wird das Ergebnis zum Endpunkt DFS in der vorliegenden Bewertung nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

## Literaturverzeichnis

[1] Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin, Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Polatuzumab\\_Vedotin\\_D-827.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab_Vedotin_D-827.pdf) [Zugriff am: 19.09.2022]

[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): IQWiG Berichte-Nr. 1413 Polatuzumab Vedotin (unbehandeltes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom), Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Dossierbewertung zum Auftrag G22-22, Version 1.0 Stand 29.08.2022. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5816/2022-06-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Polatuzumab\\_Vedotin\\_D-827.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5816/2022-06-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Polatuzumab_Vedotin_D-827.pdf) [Zugriff am: 19.09.2022].

[3] Roche Pharma AG. Fachinformation Polivy®. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022602> [Zugriff am: 19.09.2022].

[4] Roche Pharma AG (2022). Modul 4 A - Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5813/2022\\_05\\_06\\_Modul4A\\_Polatuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5813/2022_05_06_Modul4A_Polatuzumab.pdf) [Zugriff am: 19.09.2022]

[5] G-BA (2020). Tragende Gründe zum Beschlusse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)). Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03\\_AM-RL-XII\\_Brentuximab-Vedotin\\_D-564\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_TrG.pdf) [Zugriff am: 19.09.2022]

[6] European Medicines Agency (2017). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man' MA/CHMP/205/95 Rev.5. Online verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) [Zugriff am: 19.09.2022]

## 5.6 Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	22.09.2022
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/Polivy®
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin (Polivy®) gemäß § 35a SGB V durch den G-BA, die am 01.09.2022 veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin im Anwendungsgebiet diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL).</p> <p>Das DLBCL ist ein besonders aggressiv verlaufender Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome. Die kombinierte Immuntherapie von Patientinnen und Patienten mit DLBCL hat in der Indikation enorme Behandlungsfortschritte mit sich gebracht. Jedoch erleidet ein beträchtlicher Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder spricht nicht adäquat auf die Therapie an, sodass hier eine schwer behandelbare Patientenpopulation vorliegt. In dem diesem Verfahren zugrunde liegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um genau die Patientinnen und Patienten, die nicht auf ihre Vortherapie angesprochen oder ein Rezidiv erlitten haben. Die Prognose dieser Patientinnen und Patienten ist ausgesprochen schlecht, so spricht die Mehrheit nicht auf weitere Therapieansätze an und verstirbt binnen weniger Monate an den Folgen dieser aggressiven Lymphom-Erkrankung. Es besteht folglich ein enorm hoher ungedeckter klinischer Bedarf in dieser Indikation.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Loncastuximab tesirine für den europäischen Markt, welches sich derzeit in der Indikation DLBCL im europäischen Zulassungsverfahren befindet. Da es im Rahmen dieses Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie des rezidivierten oder refraktären DLBCL von allgemeiner</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedeutung sind, beteiligt sich Sobi im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Polatuzumab Vedotin.</p> <p>Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu Aspekten der Patientenrelevanz des Endpunktes <i>Progressionsfreies Überleben</i>.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
Seite 23	<p><b>Zitate aus der Nutzenbewertung:</b></p> <p><b>Seite 23:</b></p> <p>„Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus Überleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente Überleben wird im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte gemäß den Lugano-Kriterien für maligne Lymphome. Der Befund erfolgte ausschließlich anhand radiologischer bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant. In der Gesamtschau wird der Endpunkt PFS als nicht patientenrelevant bewertet.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben eines Patienten im betreffenden Anwendungsgebiet sind aus Sicht von Sobi als patientenrelevant zu erachten.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLARIX definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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>In einem vorangegangenen Verfahren, in welchem die allogene Stammzelltransplantation Gegenstand der Bewertung war, wurde durch das IQWiG anerkannt, dass bei Therapien mit kurativem Ansatzes ein Rezidiv oder ein Progress der Erkrankung ein gravierendes und einschlägiges Ereignis darstellt, das als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte (2).</p> <p>Die Zulassungsbehörden EMA und FDA fordern entsprechend die Erhebung des zentralen Endpunkts PFS aufgrund seiner hohen Relevanz zur Bewertung des Behandlungserfolgs onkologischer Therapien (3, 4). So zeigt sich der hohe Stellenwert von PFS auch insbesondere darin, dass PFS zumeist als primärer Endpunkte für die Entwicklung von Onkologika genutzt wird und der Endpunkt auch als wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapieauswahl gemäß medizinischer Leitlinien angesehen wird.</p>	<p>Das PFS war unter Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Es handelt sich bei dem Endpunkt um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Endpunktkomponenten Krankheitsprogression und Rezidiv gehen, neben weiteren Endpunktkomponenten, in den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein.</p> <p>Vor dem Hintergrund des hier vorliegenden kurativen Therapieansatzes wird die Aussagekraft des PFS in der vorliegenden Operationalisierung, auch gegenüber den Endpunkten Ereignisfreies Überleben (EFS) und Krankheitsfreies Überleben (DFS), für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt PFS wird für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p>

## 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin. 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 742: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. 2019.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
4. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018.

## 5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2022
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin (Polivy)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</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 1. September 2022 eine Nutzenbewertung zu Polatuzumab Vedotin (Polivy) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Polatuzumab Vedotin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisiert-kontrollierten Studie (POLARIX). In einer zusammenfassenden Darstellung der Studieneffekte sieht die Geschäftsstelle Vorteile bei Chemotherapie-induzierten neurologischen Symptomen. Die Vorteile beim krankheitsfreien, ereignisfreien und progressionsfreien Überleben werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, obwohl diese insb. vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes eine besondere Patientenrelevanz aufweisen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen für das Orphan Drug Polatuzumab Vedotin gilt durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p><b>Ergebnisse der Endpunkte EFS und DFS sind insb. vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen</b></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte zum Ereignisfreien Überleben und Krankheitsfreien Überleben aufgrund der angeblich unklaren Patientenrelevanz in der vorliegenden Operationalisierung nicht berücksichtigt wurden. Dies, obwohl beide Endpunkte beim bestehenden kurativen Therapieansatz und der Patientenrelevanz des Scheiterns der potenziellen Heilung von besonderer Relevanz sind und dies der AMNOG-Beschlusspraxis entspricht. Laut G-BA-Geschäftsstelle bestehen jedoch Unsicherheiten, die zum Ausschluss der Ergebnisse für diese Endpunkte führen. Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa unverhältnismäßig und rechtfertigt nicht die fehlende Berücksichtigung der Ergebnisse. Selbst wenn Restunsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung bestehen sollten, werden sie in der Nutzenbewertung nicht als soweit gravierend beschrieben, dass das den Ausschluss begründen würde. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht zudem der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa insg. patientenrelevant und sollten zwingend in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass die 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 wesentlichen zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich im Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein knapp statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pola + R-CHP, der aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet wird, um mit hinreichender Sicherheit eine diesbezügliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP feststellen zu können.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) werden aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten bedingt durch den Bruch der Randomisierung und der vorliegenden Operationalisierung des DFS und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.8 Stellungnahme German Lymphoma Alliance und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Datum	22. September 2022
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin
Stellungnahme von	<i>DGHO, GLA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

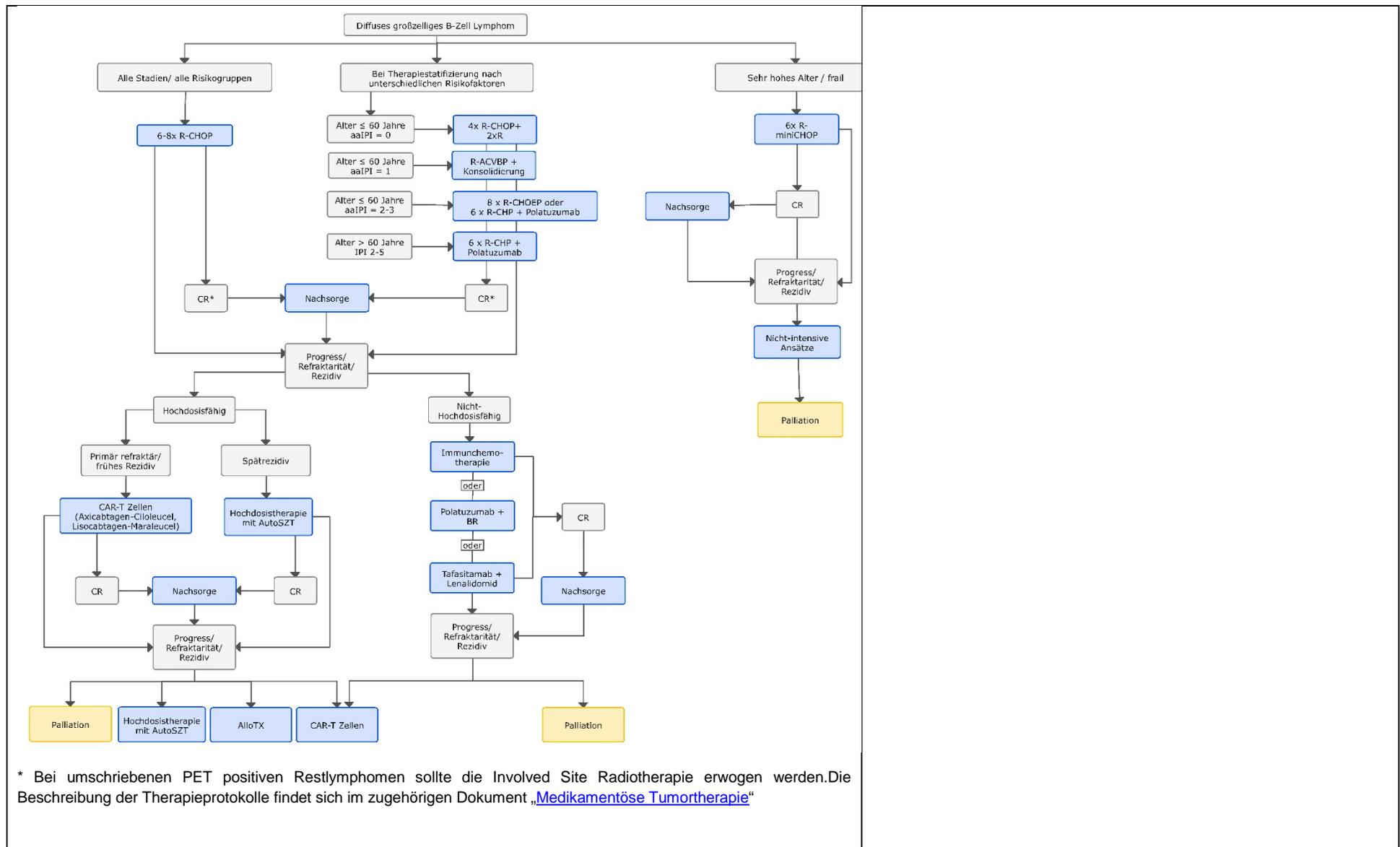
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist das zweite Verfahren zur Bewertung von Polatuzumab Vedotin (Polivy®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). Polatuzumab Vedotin ist jetzt zugelassen in Kombination mit Rituximab / Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison (R-CHP) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten (Pat.) mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). 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 Anhaltspunkt für 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"><li>• Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der aktuelle Behandlungsstandard richtet sich nach dem Rezidivrisiko und dem Allgemeinzustand.</li><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist POLARIX, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von R-CHOP vs R-CHP / Polatuzumab Vedotin. Konkret wird das Vinca-Alkaloid Vincristin durch das Antikörperkonjugat Polatuzumab Vedotin ersetzt.</li><li>• Die Kombination mit Polatuzumab Vedotin führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,73, p = 0,02) und des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,70; p = 0,0360) gegenüber R-CHOP. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht signifikant verlängert.</li><li>• Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studienarmen vergleichbar, auch die Abbruchrate aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen.</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Ergebnisse von Erhebungen zu Parametern von Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome waren ebenfalls vergleichbar.</li> <li>Die Berechnung der Patientenzahl im Bericht des IQWiG ist schwer nachvollziehbar. Sie geht davon aus, dass alle Pat. mit DLBCL, die für eine Chemotherapie mit R-CHOP geeignet sind, zukünftig mit R-CHP / Polatuzumab Vedotin behandelt werden. Das entspricht nicht unseren Empfehlungen.</li> </ul> <p>Die Kombination Polatuzumab Vedotin ist eine neue Option für DLBCL-Pat. mit hohem Rezidivrisiko, bei denen 6 Zyklen R-CHOP gefolgt von 2 Zyklen Rituximab den bisherigen Therapiestandard darstellte. Für DLBCL-Pat. mit niedrigem Rezidivrisiko (IPI 0-1), deren Therapiestandard aus anderen Kombinationen wie 4 Zyklen R-CHOP oder aus R-ACVBP besteht, liegen keine vergleichenden Daten vor.</p> <p>Der Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens ist grundsätzlich geeignet, um den spezifischen Effekt und den Zusatznutzen des Ersatzes von Vincristin durch Polatuzumab Vedotin zu erfassen..</p>	<p>Die Zusammenfassung wurde zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1]. 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.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Diagnose. Die Behandlung erfolgt in kurativer Intention, sofern Komorbiditäten oder andere Umstände einem kurativen Konzept nicht im Wege stehen. Die Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]</b>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basis der Erstlinientherapie ist der über viele Jahre bestehende Standard einer Therapie mit R-CHOP über 6 – 8 Zyklen [2 - 6]. Aktuell wird alternativ eine Stratifikation der patientenindividuellen Therapie nach dem Rezidivrisiko empfohlen, siehe Abbildung 1 [1]. Basis ist der <b>altersadjustierte Internationale Prognostische Index</b> (aalPI), der die Faktoren <b>Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH</b> einbezieht. Folgende Risikogruppen sind auch prädiktiv für die Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) ohne IPI-Risikofaktor (aalPI 0) kann die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden, ohne dass sich die Wirksamkeit gegenüber einer höheren Anzahl von Therapiezyklen verschlechtert [6].</li> <li>- Bei jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) mit intermediärer Prognose (aalPI 1) kann statt R-CHOP alternativ das <b>R-ACVBP</b>-Protokoll eingesetzt werden [7].</li> <li>- Bei jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) mit ungünstiger Prognose (aalPI 2-3) wurden mit dem <b>R-CHOEP</b>-Protokoll (R-CHOP mit Zusatz von Etoposid über 3 Tage unerwartet gute Ergebnisse erzielt [8]. Die mit R-CHOEP behandelten Pat. erreichten ein 10-Jahres Gesamtüberleben von 72% [9].</li> <li>- Bei älteren Pat. (&gt;60 Jahre) war der bisherige Standard die Therapie mit R-CHOP über 6 Zyklen, ergänzt durch 2 Zyklen einer Rituximab-Monotherapie.</li> </ul> <p>Am Ende der Chemotherapie sollte die Prüfung einer konsolidierenden Nachbestrahlung bei einzelnen PET-positiven Läsionen erfolgen. Dieses Vorgehen einer konsolidierenden Strahlentherapie zur Behandlung PET-positiver Restmanifestationen hat Eingang in zahlreiche Leitlinien gefunden. Mit einer Ausnahme ist dieses Vorgehen nicht durch prospektive randomisierte Studien abgedeckt, sondern basiert auf retrospektiven Analysen mit historischen Kontrollen [10].</p> <p>Polatuzumab Vedotin ist ein Wirkstoff-Antikörper Konjugat, welches aus dem humanisierten Anti-CD79B-Antikörper mit dem synthetisch hergestellten Spindelgift (Monomethyl Auristatin E, MME) besteht. Nach Bindung von Polatuzumab an CD79B, einem Bestandteil des B-Zell Rezeptors,</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>kommt es zur Rezeptor-vermittelten Endozytose und Freisetzung des Spindelgifts intrazellulär und damit der direkt zytotoxischen Effekte [11].</p> <p>Daten zur Therapie von Pat. mit unbehandeltem DLBCL in der Kombination von Rituximab / Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison (R-CHP) mit Polatuzumab Vedotin sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Studien zur Therapie des unbehandelten DLBCL mit R-CHP / Polatuzumab Vedotin</b></p> <table border="1" data-bbox="163 675 1317 938"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>ORR<sup>2</sup></th> <th>KFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tilly [12]</td> <td>Erstlinie</td> <td>R-CHOP</td> <td>R-CHP + Polatuzumab Vedotin</td> <td>879</td> <td>82,7 vs 86,6<sup>6</sup>  n. s.</td> <td>30,5 vs n.e.  0,70<sup>7</sup>  p = 0,0360</td> <td>n.e. vs n.e.  0,94  n. s.<sup>8</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> CR – komplette Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Polatuzumab Vedotin wurde im Juli 2020 unter dem Handelsnamen Minjuvi® für die Therapie des rezidivierten/refraktären DLBCL und im Mai 2022 für die Erstlinientherapie in der Europäischen Union (EU) zugelassen.</p>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	ORR <sup>2</sup>	KFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Tilly [12]	Erstlinie	R-CHOP	R-CHP + Polatuzumab Vedotin	879	82,7 vs 86,6 <sup>6</sup>  n. s.	30,5 vs n.e.  0,70 <sup>7</sup>  p = 0,0360	n.e. vs n.e.  0,94  n. s. <sup>8</sup>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	ORR <sup>2</sup>	KFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )										
Tilly [12]	Erstlinie	R-CHOP	R-CHP + Polatuzumab Vedotin	879	82,7 vs 86,6 <sup>6</sup>  n. s.	30,5 vs n.e.  0,70 <sup>7</sup>  p = 0,0360	n.e. vs n.e.  0,94  n. s. <sup>8</sup>										

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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><b>4. Dossier und Bewertung von Polatuzumab Vedotin</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL sind die oben aufgeführten, als Standard für die Erstlinientherapie empfohlenen Therapieformen.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie POLARIX. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf den Datenschnitten vom 28. Juni 2021 und vom 25. Februar 2022.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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

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><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Eine differenzierte Analyse der Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Effektivität / Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben / Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Primärer Studienendpunkt war das Investigator-assessed Progression Free Survival (PFS). Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Polatuzumab mit einer Überlebensrate nach 28,2 Monaten von 76,7 vs 70,2% (HR 0,73; p=0,02).</p> <p>Für das Dossier wurde eine zusätzliche Auswertung des krankheitsfreien Überlebens erstellt und dargestellt. Der Median des krankheitsfreien Überlebens war im Polatuzumab Vedotin-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, im R-CHOP-Arm lag er bei 30,5 Monaten (HR 0,70; p = 0,0360).</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Vor dem Hintergrund des hier vorliegenden kurativen Therapieansatzes wird die Aussagekraft des PFS in der vorliegenden Operationalisierung, auch gegenüber den Endpunkten Ereignisfreies Überleben (EFS) und Krankheitsfreies Überleben (DFS), für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt PFS wird für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p>

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><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate kompletter Remissionen lag im Polatuzumab Vedotin- etwas höher als im Kontroll-Arm, aber nicht statistisch signifikant.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie POLARIX mithilfe der validierten Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30, FACT-Therapy-Lymphoma Subscale (LymS) und EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten, durchgängigen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität zeigten sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS keine statistisch signifikanten Unterschiede, weshalb sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP hinsichtlich der Lebensqualität feststellen lässt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Polatuzumab Vedotin bei 60,7 vs 59,8% unter R-CHOP. Die häufigsten Nebenwirkung im CTCAE-Grad 3/4 war Neutropenie (28,3 vs 30,8%), Febrile Neutropenie trat häufig im Polatuzumab Vedotin-Arm auf (13,8 vs 8,0%). Die Rate peripherer Neuropathie aller Schweregrade lag im Polatuzumab Vedotin-Arm bei 52,9 vs 53,9 unter R-CHOP, im Schweregrad <math>\geq 2</math> bei 13,8 vs 16,7%. Die Rate von Therapieabbrüchen war mit 6,2 vs 6,6% nicht unterschiedlich.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen insgesamt keinen relevanten Unterschied zwischen Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, weshalb sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP feststellen lässt.</p>

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

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><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist umfassend, allerdings fehlt die Auswertung zum krankheitsfreien Überleben. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zum Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Endpunkt PFS wird für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p>
	<p><b>4. 5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Die Zahl der Pat. in Deutschland wird auf 5.514–6.127 geschätzt. Die Jahrestherapiekosten für Polatuzumab Vedotin werden mit €71 581,56 pro Pat. veranschlagt.</p> <p>Die Berechnung ist nicht nachvollziehbar. Sie geht davon aus, dass alle Pat. mit DLBCL, die für eine Chemotherapie mit R-CHOP geeignet sind, potenziell mit Polatuzumab Vedotin behandelt werden. Das ist nicht angemessen und wird von uns nicht empfohlen, siehe oben.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Mit Polatuzumab Vedotin steht seit vielen Jahren ein neues weiteres Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Pat. mit DLBCL zur Verfügung. Polatuzumab Vedotin führt zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p>	

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><u>Endpunkte</u></p> <p>Im klinischen Kontext ist bei der Erstlinientherapie des DLBCL das krankheitsfreie Überleben von entscheidender Bedeutung. Es reflektiert die Chance, mit einer wirksamen Erstlinientherapie langfristig rezidivfrei und ohne weitere Therapieformen zu überleben.</p> <p>Selbstverständlich sind Gesamtüberlebenszeit und Gesamtüberlebensrate ebenfalls relevant, hier vermischen sich aber Effekte von ebenfalls wirksamen Zweit- und Drittlinientherapien wie dem Einsatz von CAR-T-Zellen, autologer und allogener Stammzelltransplantation, u. a.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Publikation der Daten des ersten Datenschnittes hatten mehr Pat. im R-CHOP-Arm eine weitere Therapie erhalten (30,3 vs 22,5%). Dazu gehörten eine höhere Rate von Bestrahlungen (13,0 vs 9,0%), von nachfolgender systemischer Therapie (23,5 vs 17,0%) einschl. autologer Stammzelltransplantation (7,1 vs 3,9%) und CAR-T-Zelltherapien (3,6 vs 2,0%).</p> <p>Der Endpunkt einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens wurde durch Polatuzumab Vedotin erreicht.</p> <p><u>Vergleichstherapie</u></p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) werden aufgrund der insgesamt relevanten Unsicherheiten und unter Berücksichtigung des nur knapp statistisch signifikanten Effektes nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>

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

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>Formal wurde in diesem Verfahren vom G-BA aufgrund des Orphan-Drug-Status vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt. Klinisch und methodisch ist ein solcher Vergleich allerdings erforderlich, siehe „Stand des Wissens“.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum der beiden Studienarme ist weitgehend identisch. Die Rate febriler Neutropenien ist etwas höher im Polatuzumab Vedotin-Arm als in der Kontrolle. Die Neuropathien sind ebenfalls vergleichbar. Das spiegelt sich auch in den Erhebungen zur Lebensqualität wider.</p> <p><u>Klinische Relevanz</u></p> <p>Die Kombination Polatuzumab Vedotin ist eine neue Option für DLBCL-Pat. mit hohem Rezidivrisiko, bei denen 6 Zyklen R-CHOP gefolgt von 2 Zyklen Rituximab den bisherigen Therapiestandard darstellte. Für DLBCL-Pat. mit niedrigem Rezidivrisiko (IPI 0-1), deren Therapiestandard aus anderen Kombinationen wie 4 Zyklen R-CHOP oder aus R-ACVBP besteht, liegen keine vergleichenden Daten vor.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juli 2022. <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. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E 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; 116:2040-2045. DOI:[10.1182/blood-2010-03-276246](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246)
4. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379-391. DOI:[10.1016/S1470-2045\(06\)70664-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70664-7)
5. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al.: Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9:105-116. DOI:[10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0)
6. Poeschel V, Held G, Ziepert M et al.: Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 394:2271-2281, 2019. DOI:[10.1016/S0140-6736\(19\)33008-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33008-9)
7. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al.: Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 378:1858-1867, 2011. DOI:[10.1016/S0140-6736\(11\)61040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61040-4)
8. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al.: Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 13:1250-1259, 2012. DOI:[10.1016/S1470-2045\(12\)70481-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70481-3)
9. Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M et al.: Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 8:e267-e277, 2021. DOI:[10.1016/S2352-3026\(21\)00022-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00022-3)
10. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 36:2024-2034, 2018. DOI:[10.1200/JCO.2017.76.8093](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8093)
11. Horton HM, Bernett MJ, Pong E et al.: Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res* 68:8049-8057, 2008. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-08-2268](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2268)
12. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386:351-363, 2022. DOI:[10.1056/NEJMoa2115304](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Polatuzumab Vedotin**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Oktober 2022

von 14.00 Uhr bis 14.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Ladinek

Frau Dr. Gittinger

Frau Dr. Riplinger

Herr Martin

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Borchmann

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Famulla

Herr Pütz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Meindl

Frau Dr. Art

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

Frau Dr. Schmidt

Frau Dr. Prasad

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Rieder

Frau Dr. Möhlenbrink

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Thomsen

Frau Dr. Glockner

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir hören jetzt zu Polatuzumb Vedotin an, einem Orphan mit neuem Anwendungsgebiet, konkret bisher unbehandeltes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. September diesen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG, die GLA und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, MSD Sharp & Dohme, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Swedish Orphan Biovitrum sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst dokumentieren wir die Anwesenheit, weil wir heute wieder Wortprotokoll führen. Für Roche Pharma AG sind zugeschaltet Herr Ladinek, Frau Dr. Gittinger, Frau Dr. Riplinger und Herr Martin, für die DGHO Herr Professor Dr. Borchmann und Herr Professor Dr. Wörmann, für AbbVie Frau Famulla und Herr Pütz, für MSD Frau Meindl und Frau Dr. Art, für Gilead Frau Dr. Schmidt und Frau Dr. Prasad, für Bristol Frau Rieder und Frau Dr. Möhlenbrink, für Swedish Orphan Frau Dr. Thomsen und Frau Dr. Glockner sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pU das Wort geben, um aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Dossiers insgesamt zu adressieren. Dann machen wir die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Frau Gittinger.

**Frau Gittinger (Roche):** Guten Tag! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, eingangs unsere zentralen Punkte darlegen zu dürfen. Bevor ich damit beginne, möchte ich gerne meine Kollegin und meine Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Guten Tag zusammen! Mein Name ist Selina Riplinger. Ich vertrete die medizinische Abteilung.

**Herr Martin (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Cédric Martin. Ich arbeite in der Biostatistik und bin für die methodischen Punkte zuständig.

**Herr Ladinek (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Ladinek. Ich vertrete den Bereich HTA.

**Frau Dr. Gittinger (Roche):** Mein Name ist Hanna Gittinger. Ich bin Ärztin und arbeite bei Roche in der medizinischen Abteilung. – Der bisherige Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, kurz DLBCL, war die Kombination aus Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison, kurz R-CHOP genannt. In den letzten 20 Jahren gab es mehrere Versuche, dieses Therapieregime zu optimieren oder zu ersetzen. Alle Versuche sind bisher gescheitert. Die Studie POLARIX zeigt erstmals eine Verbesserung für die Patienten. Hierbei wurde Vincristin im R-CHOP-Regime durch Polatuzumab Vedotin ersetzt. Die Kombination aus Polatuzumab Vedotin mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison, im Folgenden Pola+R-CHP genannt, wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie gegen R-CHOP verglichen und ist überlegen. Pola+R-CHP verhindert mehr Rezidive und erhöht die Chance auf eine langfristige Krankheitsfreiheit sowie Heilung.

Warum ist das so wichtig für Patienten mit DLBCL? Das DLBCL ist eine seltene, sehr aggressive Erkrankung. Die Behandlung des DLBCL in der ersten Therapielinie erfolgt in kurativer Intention. Durch eine zeitlich begrenzte und direkt verfügbare systemische Therapie kann das Lymphom komplett geheilt werden. Das Scheitern der primären Therapie durch ein Nichtansprechen oder ein Rezidiv macht weitere Behandlungen notwendig und kann den Übergang in eine nicht mehr heilbare Krankheitssituation bedeuten. Hierdurch verschlechtert sich die Prognose der Patienten deutlich. Entsprechend dem kurativen Therapieansatz beim

DLBCL in der ersten Therapielinie ist das Erreichen einer Remission und das Verhindern eines nachfolgenden Rezidivs patientenrelevant.

In der Studie POLARIX wurde dies durch die Endpunkte DFS und EFS erfasst. Das DFS bildet die Zeit vom Erreichen der kompletten Remission bis zum Rezidiv oder Tod ab. Das EFS erfasst das Scheitern des kurativen Therapieansatzes für die Gesamtpopulation, gekennzeichnet durch Rezidiv, Tod, Nachweis einer Resterkrankung in einer Biopsie oder Notwendigkeit einer weiteren Lymphomtherapie. Beide Endpunkte berücksichtigen die variablen Krankheitsverläufe des DLBCL. Die Krankheitsverläufe korrekt im Rahmen einer Studie zu erfassen, kann eine Herausforderung sein. Im Vergleich zu Studien in soliden Tumoren, bei denen der Beginn der Krankheitsfreiheit durch die operative Entfernung des Tumors definiert ist, gibt es beim DLBCL keinen einheitlichen Startpunkt im Behandlungsverlauf, ab wann sich die Lymphomaktivität zurückgebildet hat. Bei Erreichen einer kompletten Remission nach Lugano-Kriterien geht man davon aus. Die Gruppe der Patienten, die eine partielle Remission bei Abschluss der Behandlung aufweisen, zeigt jedoch ein heterogenes Bild. Bei einigen Patienten muss dies klar als Therapieversagen gewertet werden, was eine weitere Lymphomtherapie nach sich zieht. Bei anderen Patienten kann es sich um residuelle Lymphknotenvergrößerungen oder eine geringe PET-Aktivität aufgrund eines entzündlichen Geschehens handeln. Bei Letzterem kann der Übergang in eine komplette Remission abgewartet werden.

Unserer Ansicht nach ist daher weniger ein starrer Zeitpunkt für das Erreichen der Remission relevant, sondern vielmehr die Dauer der Krankheitsfreiheit, in der der Patient keine weitere Therapie benötigt. Die präspezifizierten Endpunkte DFS und EFS aus der POLARIX-Studie bilden somit das Vermeiden von Rezidiven bzw. das Scheitern des kurativen Therapieansatzes adäquat und versorgungsnah ab.

Nun zu einem anderen Thema. Mit der Stellungnahme haben wir den neuen Datenschnitt vom Juni 2022 eingereicht. Dieser im Protokoll geplante Datenschnitt erfolgte nach Einreichung des Dossiers, sodass wir diese Daten nur mit der Stellungnahme einreichen konnten. Die Ergebnisse sind auch bei längerer Nachbeobachtungszeit weiterhin stabil und bestätigen die Ergebnisse in den patientenrelevanten Endpunkten. Unter Pola+R-CHP treten weniger Rezidive auf. Die Dauer der Krankheitsfreiheit von kompletter Remission bis Rezidiv ist signifikant länger als unter R-CHOP. Das EFS zeigt weiterhin den klinisch relevanten und signifikanten Vorteil für Pola+R-CHP. Auch Lebensqualität und Verträglichkeit sind unter der Therapie unverändert gut. Durch Pola+R-CHP werden Rezidive verhindert. Die Dauer der Krankheitsfreiheit ist länger. Patienten, die mit Pola+R-CHP behandelt wurden, benötigen weniger Folgetherapien als Patienten, die mit R-CHOP behandelt wurden. Daher sind wir davon überzeugt, dass Pola+R-CHP in der Erstlinie eine klinisch relevante Therapieoption mit einem beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit DLBCL darstellt. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Gittinger, für diese Einführung. Sie haben DFS und EFS als wesentliche Kriterien in der POLARIX-Studie schon angesprochen. In diese Richtung geht meine erste Frage an Herrn Professor Borchmann und Herrn Professor Wörmann. Zum Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ bestehen Unsicherheiten dahin gehend, inwieweit die Daten aus der Studie POLARIX insgesamt das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in adäquater Weise abbilden können. Diesbezüglich wurden die Ereignisse „stabile Erkrankung“ und „partielles Ansprechen“ über die Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie bzw. über ein positives Biopsieergebnis nach Behandlungsende erfasst. Ich hätte gerne Ihre Einschätzung, ob nach diesem Vorgehen die Personen zuverlässig erfasst werden, bei denen man sagen kann: Der kurative Therapieansatz ist gescheitert. Ist das die richtige Klientel, die am Ende in der POLARIX-Studie inkludiert war? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich schlage vor, dass Herr Borchmann und ich uns das aufteilen. Ich würde mit der generellen Beantwortung beginnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, wir sollten hier trennen. Ganz grundsätzlich ist die Frage: Ist DFS, ist EFS ein valider Endpunkt? Über valide Endpunkte haben wir hier schon öfter diskutiert. Die für uns sich anschließende Frage ist, ob das hier in der Studie adäquat umgesetzt wurde. Hierzu würde ich gerne den ersten Teil machen, und Herr Borchmann übernimmt den zweiten Teil, wenn das recht ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bei Patienten mit kurativem Anspruch – das ist bei DLBCL ohne Frage richtig – sind DFS und EFS valide Endpunkte. Ich drehe es einmal um. Wir haben hier die Situation, dass es einen klaren Unterschied bei DFS und EFS gibt, aber nicht im Overall Survival. Jetzt können wir hingehen und sagen, wir gehen zurück und nehmen eine Therapie für 7,50 Euro, das ist CHOP alleine. Dann haben wir eine niedrigere EFS- und DFS-Rate und geben allen CAR-T-Zellen im Rezidiv. Dann fangen wir die wieder auf und kommen am Ende mit derselben Kurve heraus, was das Overall Survival angeht. Das ist aber nicht unser Anspruch hierbei. Es ist natürlich toll, und es ist speziell beim DLBCL die Chance, dass wir mit der effektiven Zweitlinientherapie das auffangen können. Das ist wie bei akuten Leukämien. Wenn man die allogenen transplantiert, haben wir eine gute Überlebensrate. Dann kann das Overall Survival sogar gleich sein, aber um den Preis einer erheblichen Toxizität, natürlich im Moment auch – bei CAR-T-Zellen und anderen ebenfalls – einer hohen finanziellen Toxizität. Ein Weiteres – das kam eingangs bei Frau Gittinger heraus; damit stimme ich überein –: Ein Rezidiv ist schrecklich für die Patienten. Allein das ganze Tal zu durchschreiten, eine Rezidivdiagnose zu bekommen, das Risiko zu haben, dass man es diesmal nicht schafft, ist nicht das, was wir wünschen. Das heißt, von uns aus ist ganz klar: Krankheitsfreies Überleben und ereignisfreies Überleben, wo das durch die Therapie mit hereinkommt, sind valide Endpunkte. Das würde ich gerne so deutlich sagen. So planen wir Studien. Ich glaube, dass es richtig ist, dass wir unsere Studien so planen. Der Anspruch ist, eine kurative Therapie im ersten Ansatz hinzubekommen, selbst wenn es gute Zweitlinientherapien gibt. Die Diskussion, die wir über POLARIX hatten – deswegen würde ich gerne an Herrn Borchmann weitergeben – , ist, ob das in allen Punkten optimal umgesetzt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Bitte schön, Herr Professor Borchmann.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** „Optimale Umsetzung“ ist ein großes Wort für einen schlecht definierten Endpunkt. Das EFS ist frei für die Definition. Die Frage aus meiner Sicht ist eher, inwieweit die gewählte Definition den klinischen Alltag reflektiert. Da habe ich mit dem Endpunkt, wie er hier definiert worden ist, gar keine Schwierigkeiten. Der kritische Punkt ist: Sind die Patienten praktisch in PR? Dort hat man ein bisschen gewartet und im Verlauf eine Therapie begonnen, und das zählt als Ereignis. Das entspricht der klinischen Realität. Sie haben nicht die Situation, wie man vielleicht denken könnte, dass man zum Abschluss der Therapie einen Befund bekommt, der eindeutig ist. Gerade die Remissionsraten – deswegen ist das mit den Remissionen so schwierig – sind nicht so klar. Manchmal hat man Befunde, die interpretierbar sind. Dann ist es häufig so, dass man sagt: Wir warten zwei, drei Monate, machen ein neues Bild, oder wir schauen, ob der Patient symptomatisch wird, und treffen dann die Entscheidung. Das ist in dem EFS, wie es hier definiert ist, abgebildet und für mich sehr gut nachvollziehbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Herr Blindzellner, GKV-SV.

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank. – Ich hätte eine Nachfrage an die Vertreter der klinischen Fachgesellschaften. In der Studie wurden bei allen Studienteilnehmenden ohne Krankheitsprogression CT- oder PET/CT-Scans für zwei Jahre alle sechs Monate durchgeführt und anschließend alle zwölf Monate für die nachfolgenden drei Jahre. Würden Sie sagen, dass

es der klinischen Praxis in Deutschland entspricht, so regelmäßig eine PET/CT- oder CT-Nachfolgeuntersuchung auch ohne Symptomatik zu machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Alle dürfen diese Frage stellen außer einem Vertreter des GKV-Spitzenverbandes. Wir könnten uns durchaus vorstellen, dass wir bei der Gruppe der Patienten, die Herr Borchmann eben beschrieben hat, nämlich wo noch Resttumore da sind, im Verlauf leichter ein CT machen dürften, als es im Moment der Fall ist. Nein, wir machen das nicht regelmäßig. Das kann Herr Borchmann vielleicht noch bestätigen. Aber es gibt eine Gruppe von Patienten, wo wir das so machen. Aber PET/CT gehört nicht routinemäßig in die komplette Nachsorge bei uns hinein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner, wir machen Sie zum Patientenvertreter, damit wir zur Sachlichkeit zurückkommen. – Herr Borchmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Ich hoffe, ich antworte auch sachlich. Der primäre Endpunkt dieser Studie ist das progressionsfreie Überleben. Das ist in dem Moment, wo man das Feststellen der Progression in die Hand des Behandlers legt, nicht mehr gut objektiviert. Deswegen sind in allen diesen Studien regelmäßige Follow-up-Bildgebungen vorgesehen, die selbstverständlich nicht dem klinischen Standard entsprechen, aber studientechnisch unumgänglich sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner als Angehöriger einer nicht zu benennenden Organisation, bitte.

**Herr Blindzellner:** Ein Bedenken gegenüber der CT- oder PET/CT-Nachsorgeuntersuchung in so regelmäßigen Abständen bei nicht symptomatischen Patientinnen und Patienten ist laut Konsultationsfassung der S3-Leitlinie die relativ hohe Rate an falschpositiven Ergebnissen, nicht nur die Kosten. Dazu hätte ich eine Nachfolgefrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie wurde in der Studie vorgegangen, um solche falschpositiven Ergebnisse zu bestätigen bzw. zu falsifizieren? Gab es eine Untersuchung der Symptomatik der Patientinnen und Patienten, so wie Sie, Herr Borchmann, das angesprochen hatten, oder werden alle Patientinnen und Patienten mit positivem CT- oder PET/CT-Scan als Rezidiv geführt, unabhängig davon, ob sich das im späteren Verlauf möglicherweise als falschpositiv herausstellt? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. – Frau Gittinger, bitte.

**Frau Dr. Gittinger (Roche):** Das ist eine sehr detaillierte Frage, die wahrscheinlich auf einzelne Patientenverläufe gerade im Langzeit-Follow-up abzielt, die wir pauschal nicht beantworten können. Ich denke, wenn in der Studiendatenbank ein Rezidiv dokumentiert wurde, dann war es ein Rezidiv. Es gibt auch andere Möglichkeiten. Es gibt Hautmanifestationen beim DLBCL, die man biopsiert, die das nachweisen lassen. Es fließen verschiedene Dinge ein, um ein Rezidiv festzustellen. Ob falschpositive Befunde dabei waren, ob sie in der Datenbank retrospektiv geändert wurden: Ich kann leider zu Einzelfällen im Rahmen dieser Studiendatenbank nichts sagen. Ich denke, wenn ein Patient ein Rezidiv hatte und der Behandler das festgestellt hat, ist es so in die Datenbank und in die Analyse eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner, eine Nachfrage?

**Herr Blindzellner:** Ich denke, das lässt sich per Nachfrage nicht klären. Ich wollte für das Protokoll anmerken, dass die S3-Leitlinie ausführt, dass der positive prädiktive Wert der Nachsorge-PET/CT bei 52 Prozent liegt. Das heißt, knapp die Hälfte der PET-Rezidive sind falschpositiv laut S3-Leitlinie. Das zur Größenordnung, damit man das einschätzen kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben Sie auf Herrn Wörmann hinlänglich pariert. Herr Wörmann, Sie merken, was er im Schilde führt. Das ist – ich sage das ausdrücklich – keine Relativierung der Aussagen, sondern das ist das Battle der beiden, die

jetzt zufälligerweise bei mir auf dem Bildschirm untereinander sind. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! Ich habe eine Frage an die DGHO zum Stellenwert dieser neuen Kombination in der Versorgung. In Ihrem neuen Algorithmus geben Sie für die jungen Hochrisikopatienten, also aalPI 2 bis 3, an: R-CHOEP oder R+Pola-CHP. Nach welchen Kriterien würden Sie aktuell entscheiden, ob Sie das eine oder das andere einsetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Anders, als es ganz am Anfang in der Einführung dargestellt wurde, ist für uns R-CHOP der Standard für das DLBCL. Es gibt Patienten, bei denen es Gründe gibt, diesen Standard zu verlassen und das neue vorgeschlagene Regime zu verwenden. Der Hintergrund ist, dass es eine randomisierte Studie gibt, die gezeigt hat, dass bei jungen Patienten R-CHOEP dem R-CHOP etwas überlegen ist, auch mit einer höheren Toxizität assoziiert, vor allem Hämatotoxizität. Deswegen haben wir das in anderen Leitlinien in früheren Versionen als eine Option aufgeführt. Es ist nicht klar, ob mit den neuen Therapien auch hier das Overall Survival wirklich verbessert wird. Deswegen haben wir uns deutlich eingeschränkt und sagen: Patienten mit einer guten Knochenmarksreserve, vor allem jüngere Patienten, profitieren davon. Jetzt bekommen wir hier eine Situation, dass Pola in der Studie nicht gegen R-CHOEP verglichen worden ist, sondern es ist gegen R-CHOP verglichen worden. Das heißt, wir haben die Daten dazu nicht. Deswegen haben wir weiterhin beides nebeneinander aufgeführt. Wir sehen die Daten, aber es ist nach unserem Wissen ein indirekter Vergleich. Deswegen haben wir die „oder“-Funktion eingebaut. Das heißt, im Moment würden wir es den jeweiligen Behandlern überlassen. Es gibt eine Zulassung für das Polatumumab. Es gibt Daten von R-CHOEP. Ich denke, dass die meisten Kliniken so vorgehen werden, dass sie sich ihren eigenen Erfahrungsschatz ansehen, sich ihr eigenes Patientenkollektiv anschauen, auch im niedergelassenen Bereich, und sich dann entscheiden. Wenn wir aus indirekten Vergleichen gute Daten haben, die nicht direkt miteinander verglichen werden, haben wir die Möglichkeit der „oder“-Funktion. Das haben wir so formuliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. Herr Professor Borchmann, haben Sie Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Ich habe keine wesentlichen Ergänzungen. Ich kann nur bestätigen, dass die Freiheit an dieser Stelle, die Nichtfestlegung erforderlich ist, denn die Patienten unter 60, um die es geht ... [kurzer Tonausfall und Standbild]

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt ist er eingefroren.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** In die Therapieentscheidung fließt auch ein, was der Patient verträgt. CHOEP ist klar belastender. Das wird dabei eine Rolle spielen. Das muss offenbleiben. Es gibt andere Situationen in der Gesamtzulassung, die nicht durch den Standard sechsmal R-CHOP abgebildet sind. Das gilt auch für die Niedrigrisikopatienten, bei denen wir nur vier Zyklen machen und wo wir sicherlich unseren individuell risikoadaptierten Standard beibehalten werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Borchmann. – Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Ich habe noch zwei Fragen zur Differentialtherapie. Die eine hat Herr Borchmann in einem Nebensatz schon beantwortet. Ich stelle sie trotzdem der Ordnung halber. Inwieweit lassen sich die Daten der Studie für IPI 2 bis 5 auf die nicht untersuchten Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko, also IPI 0 bis 1, übertragen? Herr Borchmann, Sie haben gerade gesagt – vielleicht könnten Sie das bestätigen –, da ändert sich der aktuelle Standard durch diese Studie nicht. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Borchmann.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Entschuldigung, das habe ich dann zu kurz gesagt. Den Standard mit den vier Zyklen, von dem ich sprach, kennen wir und wissen darum für die jüngeren Patienten. Für die älteren Patienten wissen wir das nicht. Die Daten werden aber in Kürze erwartet. Sollte sich das bestätigen, würde das auch gelten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zweiter Teil, Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Der zweite Teil bezieht sich auf die untersuchten Patientinnen und Patienten in der Studie. Wir hatten in dem Dossier, wie das bei einem Orphan Drug seine Richtigkeit hat, leider keine Subgruppenanalysen in der Studie vorliegen. Im „New England Journal“ wurde allerdings dezidiert und ausgiebig auf die Ergebnisse in den unterschiedlichen Subgruppen eingegangen, die durchaus heterogen sind. Da zeigt sich – so schreiben das die Autorinnen und Autoren –, dass die Subgruppenanalysen nahelegen, dass für Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren mit IPI 2 – die waren untersucht – mit Bulky Disease oder mit GCB-Typ DLBCL kein klarer Benefit von Polatumab gezeigt werden konnte. Da würde mich interessieren, wie Sie als Fachgesellschaft diese Ergebnisse der Studie interpretieren und welche Auswirkungen das aus Ihrer Sicht auf die Versorgung hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Borchmann.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Was Sie gesagt haben, stimmt: dass das behandelte Kollektiv in der Studie sehr breit ist und verschiedene Risikogruppen umfasst. Die retrospektiven Analysen sind aus unserer Sicht normalerweise nicht ausreichend belastbar, um daraus starke Empfehlungen abzuleiten. Deswegen würde ich das auf die Situation beschränken, wo wir andere Standardtherapien haben. Die sind schon skizziert worden.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Genau dasselbe. Schauen Sie sich die Zahlen an, gerade für GCB. Die Zielgruppe ist klein, Herr Blindzellner. Die Konfidenzintervalle sind riesig breit. Das heißt, wenn in dem Text steht, dass man es nicht nachweisen konnte, muss man kritischerweise sagen: Die Zahl der Patienten ist nicht ausreichend, um so etwas mit der nötigen Sicherheit zu bewerten. Ja, es kann sein, dass es so ist, wenn Sie sehen, wo der Mittelwert liegt. Aber es ist ein Orphan. Wir können mit allen unseren älteren Daten nicht für jede von den Subgruppen einen direkten Vergleich machen. Deswegen würden wir es genauso sagen, wie wir es vorhin formuliert haben. Wir würden es als Option sehen. Allerdings würden wir auch sagen, dass bei einer so kleinen Gruppe das Fehlen einer Signifikanz nicht grundsätzlich dagegen spricht, die Substanz einzusetzen, wenn es im Label enthalten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Blindzellner, ist Ihre Frage beantwortet?

**Herr Blindzellner:** Die Frage ist beantwortet. Ich hätte noch eine Frage –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne.

**Herr Blindzellner:** – sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die Fachgesellschaft. Gibt es Bestrebungen, mit Registerdaten mehr Sicherheit für die Behandlerinnen und Behandler zu schaffen, was diese Patientengruppen angeht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, Sie haben die Hand gehoben. Herr Borchmann hat genickt. Nicken zählt als Wortmeldung. Zwischenzeitlich müsste sich der pU sortieren. Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz grundsätzlich: ja. Das ist der Grund, warum wir uns hier schon öfter dafür ausgesprochen haben, dass es indikationsbezogene Register gibt, die die German Lymphoma Alliance hat und die genau solche Daten generiert, auch mit anderen und Nachfolgetherapien, um zu schauen, ob die Gruppen, über die wir gerade geredet haben, zum Beispiel molekularbiologisch differenzierte Gruppen, von einer Second-Line-Therapie

profitieren. Wir schauen, wie das Gesamt-Overall-Survival ist. Deswegen ist die Antwort: Ja, wir finden das sinnvoll, aber es wird noch ein bisschen dauern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Borchmann.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Auch wenn ich auf die Antwort des pharmazeutischen Unternehmers warte, möchte ich doch anfügen: Nach meinem Kenntnisstand, weil ich nicht direkt involviert bin, ist zumindest konkret angedacht, dass auch Retrospektivdaten aus der Datenbank der DSHNHL, in der Nachfolge GLA, für die fraglichen Patientenkohorten gematcht und verglichen werden sollen, damit zumindest ein Anhalt – „Evidenz“ wäre das falsche Wort – geschaffen werden kann, wo wir uns bewegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann fragen wir den pU. Frau Riplinger.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Ich kann mich den Worten der Vorredner nur anschließen. Das ist geplant. Die GLA zieht das auf. Derzeit liegen noch keine Daten vor. Aber die werden erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Riplinger. – Herr Blindzellner, ist Ihre Frage beantwortet?

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank an alle Antwortenden. Meine Fragen sind beantwortet. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Frank von der FB Med, bitte schön.

**Frau Dr. Frank:** Guten Tag! Ich hätte zwei Fragen an den pU und eine Frage an die Kliniker. Beim pU wollte ich nachfragen, ob der Studienbericht für den finalen Datenschnitt – er ist vom 15. Juni 2022 – mittlerweile vorliegt. – Nein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Ladinek.

**Herr Ladinek (Roche):** Nein, der Studienbericht liegt noch nicht vor.

**Frau Dr. Frank:** Dann hätte ich noch eine Frage zur DFS-Analyse. Wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen zwischenzeitlich eine Komplettremission dokumentiert wurde und zum Abschluss der Studienbehandlung bereits wieder ein Rezidiv festgestellt wurde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Martin.

**Herr Martin (Roche):** In der Tat wurden alle CRs gewertet, sprich: sowohl die, die zur Behandlung zu Therapieende und nach der Behandlung aufgetreten sind. Ob es solche Fälle gab, kann ich Ihnen nicht sagen. Auf jeden Fall gab es CRs, die zu Interim zuerst aufgetreten sind, die in diese Analyse einfließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Martin. – Frau Frank.

**Frau Dr. Frank:** Okay, danke. – Dann habe ich noch eine Frage an die Kliniker. Ich würde gerne wissen, ob die Beobachtungsdauer für das krankheitsfreie Überleben in der Studie ausreichend lange ist, bis wann in der Praxis nach Therapieende in der Erstlinie die meisten Rezidive beobachtet werden und ab welcher rezidivfreien Nachbeobachtungszeit in der Praxis von einer Heilung gesprochen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Borchmann.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Der erste Teil der Frage ist einfach zu beantworten. Wir wissen, dass Patienten und Patientinnen, die innerhalb von zwei Jahren nach der Erstdiagnose und Therapie nicht rezidivieren, ein Überleben haben, das dem der alters- und geschlechtsgemischten Normalpopulation entspricht. Das heißt, fast alle Rezidive – nicht alle, aber die meisten – treten in dieser Zeit auf und sind prognostisch bedeutsam. Was danach passiert, ist viel weniger und auch prognostisch nicht mehr so bedeutsam. Zwei Jahre ist die Nachbeobachtungszeit. Von daher ist die Nachbeobachtungszeit dieser Studie auf jeden Fall aussagekräftig für diesen Endpunkt.

Zur zweiten Frage, wann wir von Heilung sprechen. Weil es nicht alle aus der Gesamtheit der Rezidivierenden sind, die innerhalb von zwei Jahren rezidivieren, sprechen wir nicht von Heilung nach zwei Jahren. Das ist nicht so richtig definiert. Im Allgemeinen sprechen wir nach fünf Jahren davon.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist die Frage beantwortet, Frau Frank? – Weitere Fragen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Frage zum Nebenwirkungsprofil. Es war aufgefallen, dass vermehrt febrile Neutropenien auftreten. Wie gehen Sie damit um?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Borchmann.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Bei dem Hauptkollektiv in der Studie handelt es sich um über 60-jährige Patientinnen und Patienten, die wir auch in der Regelversorgung bereits mit R-CHOP in Deutschland, ganz überwiegend mit G-CSF stimuliert, behandeln. Es ist kein Gesetz, aber es wird ganz überwiegend so gemacht. Die Inzidenz von febrilen Neutropenien ist gering erhöht – das stimmt –, aber nicht so relevant erhöht, dass der Standard in der Behandlung geändert werden muss. Es ist nicht erforderlich.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der kritische Punkt für uns ist: Es ist offensichtlich eine leicht intensivere Therapie, die wir hier sehen. Das führt zu etwas besseren Ergebnissen bei einer Gruppe von Patienten. Wir sind aber nicht erstaunt, dass auch die Nebenwirkungen etwas stärker sind. Der wichtige Punkt für uns ist, die febrile Neutropenie ist Folge der etwas intensiveren Behandlung, offensichtlich der etwas größeren Knochenmarkstoxizität. Aber es ist kein unterschiedliches Spektrum an Nebenwirkungen. Erinnern Sie sich an Sachen wie Idelalisib, die wir diskutiert haben, wo auf einmal CMV-Infektionen vermehrt auftraten und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien, was wir sonst seltener gesehen haben. Das ist hier nicht der Fall. Genau wie Herr Borchmann sagte: Es ist zwar etwas mehr, was die Zahlen angeht, aber es bleibt im selben Spektrum. Deswegen ist die Überwachung der Patienten genauso intensiv, es werden genauso häufig Blutbilder in der Kontrolle gemacht wie bei den bisherigen Patienten auch, bei den R-CHOP-Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke!)

Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern gewünscht, die letzten 35 Minuten zusammenzufassen und die wichtigen Punkte zu adressieren. Frau Dr. Gittinger.

**Frau Dr. Gittinger (Roche):** Vielen Dank für die angeregte Diskussion, Ihre Fragen und Anmerkungen. Was ich am Ende dieser mündlichen Anhörung gerne noch einmal in den Fokus rücken möchte, ist Folgendes. Wir haben von den Fachgesellschaften gehört, dass im kurativen Setting der Erstlinie des DLBCL das DFS und das EFS patientenrelevante Endpunkte sind und dass die Operationalisierung für das DFS und EFS, wie sie in der POLARIX-Studie genutzt wurden und präspezifiziert waren, adäquat das Scheitern der kurativen Therapiesituation abbilden und das auch sehr versorgungsnah ist. Wir reduzieren das Risiko für DFS und EFS deutlich. Pola+R-CHP reduziert das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod im DFS um 30 Prozent, und Pola+R-CHP reduziert das Risiko beim EFS um 25 Prozent. Wir sehen es daher als absolut klinisch relevant an und sehen es als deutlichen Vorteil für die Patienten bei diesen beiden Endpunkten. Wir haben auch gehört, wie die Fachgesellschaften dargelegt haben, dass in manchen Patientengruppen andere Standards existieren, wo eine „oder“-Verknüpfung eingeführt wurde, aber nicht Subgruppen eines einzelnen Endpunktes aus der Publikation genutzt werden, Patienten diese Therapie vorzuenthalten. Es liegt vielmehr klar in der individuellen Therapiefreiheit des Behandlers, die bestmögliche Therapie für seinen

Patienten auszuwählen. Wir denken, dass die Ergebnisse der POLARIX-Studie auch bei längerer Nachbeobachtungszeit stabil sind und die Ergebnisse in diesen patientenrelevanten Endpunkten darstellen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank an die beiden Kliniker Professor Borchmann und Professor Wörmann, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben! Danke an den pU für das, was er beantwortet hat, und Dank an die Fragesteller! Wir werden das selbstverständlich in unsere weiteren Diskussionen einbeziehen, was heute hier diskutiert worden ist. Ich wünsche Ihnen, soweit Sie nicht bei uns bleiben, einen schönen Resttag.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:38 Uhr