

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (D-507)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Juni 2020
von 11:14 Uhr bis 12:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Herr Dr. Anton
Frau Schmidt

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

Herr Dr. Finzsch
Herr Dr. Moik

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Hexal AG:**

Herr Dr. Kirsch
Herr Dr. Müller

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

Frau Koeppel
Frau Pitz

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

Frau Dr. Jansen
Herr Nouvertné

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

Frau Dr. Reinhard
Frau Schwarz

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Münster:**

Herr Prof. Dr. Lenz

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:14 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich damit anfangen. Das ist eine ungewöhnliche Nutzenbewertung. Das sage ich deshalb, weil wir bei jeder Nutzenbewertung für neue Arzneimittel immer in der Fachgesellschaft und bei den Kollegen in anderen benachbarten Disziplinen fragen, wie die Erfahren sind, wie die Rückmeldung aus der Praxis ist. Wir haben, glaube ich, noch bei keinem Verfahren in den letzten Jahren dermaßen diskrepante Rückmeldungen bekommen wie in diesem

Verfahren. Die diskrepanten Rückmeldungen reichen von „erheblich“ – das passt zu dem Zusatznutzen für die Überlebenszeit – bis zu „eigentlich nicht quantifizierbar“. Der Hauptgrund – und damit direkt zu Ihrer Frage, Herr Hecken – ist, dass wir eine relativ schmale Studie von insgesamt 80 Patienten haben, obwohl die Akzeptanz des Präparates in kurzer Zeit in der Community enorm hoch war. Sie haben möglicherweise mitbekommen, dass es bereits eine Lieferengpassmeldung zu Polatuzumab gab. Das ist ungewöhnlich. Ich glaube, das ist das erste neue Arzneimittel, für das es einen Lieferengpass gibt, und das nicht deshalb, weil es nicht herstellbar ist, sondern weil die Firma nicht damit gerechnet hat, dass die Akzeptanz so hoch ist. Konkret rechnen wir in diesem Jahr mit 600 bis 800 behandelten Patienten. In der Studie waren es aber nur 80, das heißt, 40 in dem mit Polatuzumab behandelten Arm.

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

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

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

Herr Prof. Dr. Dreger (GLA): Guten Tag zusammen! Ich habe mich gerade eben erst eingeschaltet. Vielleicht habe ich den Anfang der Frage nicht ganz mitbekommen. Jedenfalls ergänzend zu dem, was Herr Wörmann sagte, bleibt festzustellen, dass andererseits das Bendamustin, auch wenn es in diesem Setting sicher nicht der Goldstandard ist – Zu den Standard-platinhaltigen Schemata gibt es keine vergleichenden Untersuchungen in dieser Situation, sodass das etwas Wackeliges ist, aber auch nicht notwendigerweise insuffizient oder die absolut falsche Vergleichsstrategie. Das Zweite ist: Wenn man auf das große Ende schaut, war das Gesamtüberleben in dem Polatuzumab-Arm deutlich verlängert. Das ist wesentlich mehr als das, was wir bei Patienten sehen, die in der etwa vergleichbaren Altersgruppe ein erstes Rezidiv erleiden. Wenn man dafür unsere Recover-Studie für Ältere als Basis nimmt und das Outcome der Rezidive anschaut, dann war das mediane Gesamtüberleben um die sechs Monate. Damit hat man das Gefühl, dass das, egal, was hier der Vergleichsarm war, teilweise waren das auch weiter fortgeschrittene oder völlig refraktäre Patienten, zumindest vielversprechend ist. Belastbar ist es natürlich mit 40 Patienten nicht.

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

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

das muss man hier einschränkend sagen, ein Plateau erkennen, dass 20 bis 25 % der Patienten sehr lange ansprechen. Das ist sehr ungewöhnlich, und das beobachten wir in aller Regel bei anderen Therapien nicht. Ich glaube, das ist ein großer Unterschied.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Müller: Einige Fragen sind zwischenzeitlich schon adressiert worden. Ich habe jetzt noch eine Frage. Die Frage, die hier diskutiert wurde, war, ob es in dieser Studie wegen der geringen Fallzahl Unsicherheiten gibt. Das Ganze ist vor dem Hintergrund des sehr großen Unterschieds beim Overall Survival zu sehen, 12,4 versus 4,7 Monate. Soweit ich die nachgereichten Daten aus dem neuen Datenschnitt angesehen habe, bestätigt sich das zu einem späteren Zeitpunkt. Jetzt möchte ich neben den Baselinecharakteristika, die wohl eine zufällige Imbalance darstellen, einen weiteren Punkt ansprechen, weil die FB Medizin das in der Bewertung kritisiert hat, und zwar geht das an den pU.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank.

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

Frau Bartz: Ich würde gern noch einmal kurz auf das Gesamtüberleben zurückgehen. Eine Anmerkung unsererseits: Uns ging es primär um die Zensierungsgründe, die uns zu diesem Datenschnitt nicht vorlagen und als Hinweis, es könnten Patienten auch nicht nachverfolgt gewesen sein. Das hätten wir gern kurz adressiert gesehen. – Aber zu meiner eigentlichen Frage: Ich würde noch einmal zu den Datenschnitten zurückgehen. Wir hatten in der Nutzenbewertung den Datenschnitt vom 30. April für die Baselinecharakteristik und den von Ihnen dargelegten Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 herangezogen. Jetzt haben Sie uns einen neuen Datenschnitt nachgereicht. Sie haben bestätigt, dass es sich hierbei um den von der EMA geforderten Datenschnitt handelt. Meine Frage ist: Sind noch weitere Datenschnitte geplant, oder handelt es sich hierbei um den finalen Datenschnitt für die Studienarme?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Bartz: Erledigt. Vielen Dank.

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

Herr Kuhn: Vielen Dank. Ich hätte zwei methodische Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, die ich gern nacheinander machen würde. Zum einen wurde meines Wissens der Endpunkt Ge-

samtüberleben in der Phase II-Studie explorativ erhoben, zumindest zu Beginn der Studie war das explorativ. Gab es dann eine Auswertungsstrategie, die im statistischen Analyseplan oder im Studienprotokoll präspezifiziert wurde, oder gab es keinerlei präspezifizierte Auswertungsstrategien? – Das wäre die erste Frage.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Lenz (Universitätsklinikum Münster): Das sind jetzt persönliche Berichte. Ich habe im Rahmen des CUP-Programms, in dem Polatuzumab zugänglich war, und seit der Zulassung ich geschätzt etwa 15 Patienten oder sogar ein paar mehr mit Polatuzumab Vedotin behandelt. Aus meiner Erfahrung ist die Verträglichkeit wie in den Studien dargestellt insgesamt gut, auch die Lebensqualität ist gut. Man muss sehen, ein rezidiviertes refraktäres Lymphom führt in der Regel zu einer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Die Patienten sind zum Teil durch diese Krebserkrankung

sehr schwer krank. Da führt eine gute Behandlung rasch zu einer Besserung und meiner Erfahrung nach –, wie gesagt, das sind persönliche Berichte, es ist keine Studie, keine wissenschaftliche Auswertung – führt es zu einer raschen Verbesserung des Allgemeinzustandes und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Holtkamp: Nein, danke.

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

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

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

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

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

Herr Mejda: Guten Tag. Meine Fragen richten sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie in der mündlichen Anhörung und auch in der Stellungnahme deutlich wurde, haben Sie zur kompletten

Remission argumentiert, dass diese unter anderem aufgrund des potenziellen Wechsels von einem palliativen zu einem kurativen Therapiesetting patientenrelevant sei. Ein solcher Wechsel, wenn gegeben, erscheint uns auch patientenrelevant. Es ist aber so: Die von Ihnen eingereichten Studienunterlagen in Form des electronic Case Report Form lassen auf eine systematische Erfassung solcher kurativer Therapien wie zum Beispiel die autologe und allogene Stammzelltherapie ... (akustisch unverständlich). Trotz dieser scheinbaren systematischen Erfassung im Rahmen der Studie liegen uns jedoch beispielsweise zu durchgeführten Stammzelltherapien keinerlei quantitative Daten vor. Liegen Ihnen diese Daten vor, und können Sie uns diese nachreichen?

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Martin.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ten – und das hat Herr Weiland gerade auch so ausgeführt – interpretiere, hat der signifikante Anteil der Patienten, die wir im Plateau nach zwei Jahren sehen, keine Folgetherapie erhalten. Ich glaube, wir tun uns alle etwas schwierig, zu sagen, dass diese Patienten geheilt sind, aber man kann schon davon sprechen, dass das möglicherweise ein kuratives Potenzial allein durch die Kombination BR und Polatuzumab darstellt.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Mejda: Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Martin.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 12:20 Uhr