

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (D-827)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

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 dahingehend, 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 allogene 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 hingelänglich 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 Polatumab. 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 Polatuzumab 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 ge-

nutzt 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