

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)*

Roche Pharma AG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 16.01.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domänen Mortalität und Morbidität.....	12
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domäne Verträglichkeit.....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-14: Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ – Maßnahmen .....	22

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 30. April 2018 .....	13

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antibody Drug Conjugate
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BR	Bendamustin, Rituximab
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CD	Cluster of Differentiation
CHP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Prednisolon
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (Oncovin®), Prednisolon
CSR	Clinical Study Report
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG	Immunglobulin G
INN	International Non-proprietary Name
KI	Konfidenzintervall
mc-vc-PAB	Maleimidocaproyl-Valine-Citrulline-P-Aminobenzyloxy-Carbonyl
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
NE	Not Evaluable
OS	Overall Survival
Pola	Polatuzumab Vedotin
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rituximab
R/R	Rezidivierend / Refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial
(r)RR	(Reversiertes) Relatives Risiko
(S)UE	(Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis
SZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Registration GmbH
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Polatuzumab Vedotin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>POLIVY</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC37</b>

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Polatuzumab Vedotin ist das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC), welches für die Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (diffuse large b-cell lymphoma, DLBCL) zugelassen ist. Polatuzumab Vedotin entfaltet seine zytotoxische Wirkung hochselektiv erst in den Zielzellen, den B-Lymphozyten. Dadurch wird die Antitumor-Wirksamkeit maximiert bei gleichzeitiger Minimierung systemischer Nebenwirkungen.

Polatuzumab Vedotin besteht aus drei Komponenten mit jeweils eigenständiger Funktion:

1. Zur Bindung an die Zielzellen dient Polatuzumab, ein humanisierter anti-CD79b (cluster of differentiation 79b) IgG1 (Immunglobulin G1) -Antikörper.
2. Der zytotoxische Wirkstoff ist Monomethyl-Auristatin E (MMAE). Der internationale Freiname (INN) von MMAE ist Vedotin.
3. Ein im Plasma hochstabiles Verbindungsmolekül (Maleimidocaproyl-Valin-Citrullin-P-Aminobenzoyloxy-Carbonyl, mc-vc-PAB) verbindet den Antikörper mit dem zytotoxischen Wirkstoff und verhindert die vorzeitige Freisetzung des zytotoxischen Wirkstoffs außerhalb der Zielzellen.

Der Wirkmechanismus von Polatuzumab Vedotin besteht aus folgenden vier Schritten:

1. Erkennung und Bindung der Zielzellen: Der Antikörperanteil (Polatuzumab) erkennt und bindet spezifisch an das Oberflächenmolekül CD79b, welches als Bestandteil des B-Zell-Rezeptors ausschließlich auf B-Lymphozyten vorkommt. Diese stellen beim DLBCL die neoplastische Zellpopulation dar.
2. Internalisierung: Nach Bindung des Antikörpers an die Zielzellen wird das ADC in das Zellinnere aufgenommen und in Lysosomen eingeschlossen.
3. Freisetzung des Wirkstoffs in den Zielzellen: Im Blutplasma, das heißt außerhalb der Zielzellen, ist das Verbindungsmolekül stabil, so dass der zytotoxische Wirkstoff gebunden und somit inaktiv bleibt. Erst in den Lysosomen wird das Verbindungsmolekül enzymatisch gespalten. Das nun in freier Form vorliegende Zytotoxin (Vedotin) kann daraufhin wirksam werden.
4. Zytotoxische Wirkung: Vedotin führt durch Interferenz mit dem normalen Auf- und Abbau des Zellskeletts zu Störungen der Zellteilung und zur Einleitung eines kontrollierten Zelltods (Apoptose).

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>POLIVY in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.</p> <p><b>Im Nachfolgenden wird diese Population wie folgt bezeichnet:</b></p> <p>Erwachsene Patienten mit R/R (rezidivierendem oder refraktärem ) DLBCL, die nicht für eine SZT (Stammzelltransplantation) in Frage kommen</p>	16.01.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Keine weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt bei Orphan Drugs, deren Umsatz in den letzten zwölf Kalendermonaten die Grenze von 50 Millionen Euro nicht übersteigt, auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studien. Die Zulassungsstudie GO329365 beinhaltet folgende Vergleichstherapie:

- Kombinierte Chemoimmuntherapie mit Bendamustin und Rituximab.

Die Kombinationsbehandlung von Bendamustin und Rituximab (BR) stellt aus medizinischen Gründen eine angemessene Vergleichstherapie dar. BR ist eines der etablierten Chemoimmuntherapie-Regime und die verfügbare Evidenz weist auf eine vergleichbare Wirksamkeit der etablierten Regime hin.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

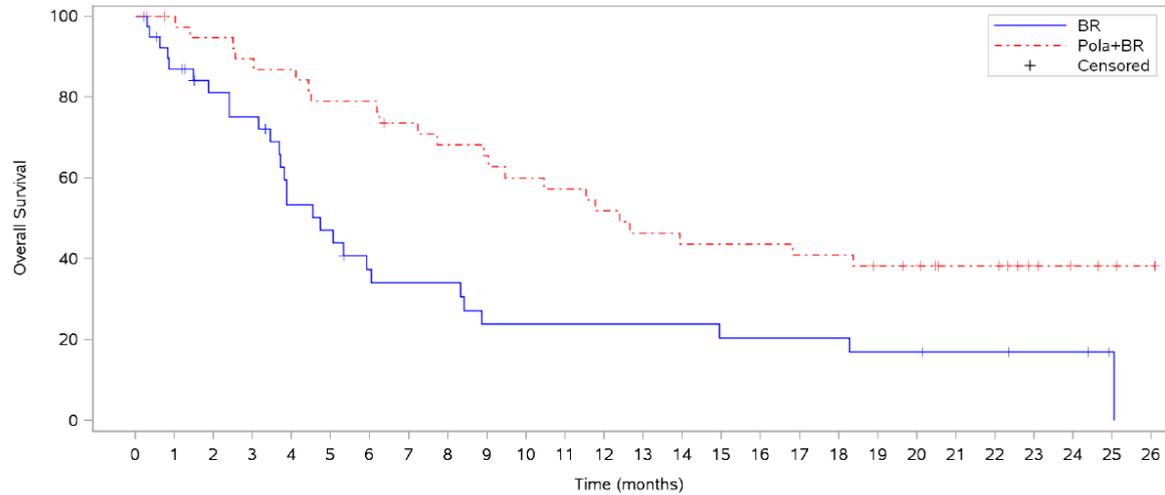
Mit Polatuzumab Vedotin steht erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL ein Arzneimittel zur Verfügung, für das in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) eine signifikante und bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen wurde. Das mediane Gesamtüberleben wird auf mehr als das 2,5-fache verlängert (von 4,7 auf 12,4 Monaten). Die Verträglichkeit von Pola+BR ist bei Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) und einer längeren Behandlungszeit insgesamt nicht nachteilig.

Der Nachweis des Zusatznutzens basiert auf einem randomisiert, kontrollierten Vergleich aus der Zulassungsstudie GO29365. Für die Bewertung des Zusatznutzen stehen drei Datenschnitte zur Verfügung: 30. April 2018 (Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte), 11. Oktober 2018 (Verträglichkeitsendpunkte) und 15. März 2019.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domänen Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	Median bzw. Patienten mit Ereignis		Ausmaß des Zusatznutzens
		Pola+BR	BR	
Gesamtüberleben Datenschnitt 30. April 2018	HR: 0,42 [0,24; 0,75]	12,4 Monate [9,0; NE]	4,7 Monate [3,7; 8,3]	Beträchtlich
Komplette Remission Datenschnitt 30. April 2018	RR : 2,29 [1,06 ; 4,95] rRR : 0,44 [0,20; 0,95]	16/40 (40 %)	7/40 (17,5 %)	Beträchtlich
<b>Zusatznutzen</b>				<b>Beträchtlich</b>
Abkürzungen: BR: Bendamustin + Rituximab; HR: Hazard Ratio Polatuzumab Vedotin + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; NE, Not Evaluable; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes Relatives Risiko				

**POPULATION: Intent-to-Treat Patients**  
**ENDPOINT: Overall Survival**  
**STUDY: GO29365**



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
BR	40	33	27	25	17	15	11	10	10	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	5	5	4	4	3	3	1	NE	
Pola+BR	40	38	36	34	33	30	30	27	25	24	22	21	19	17	16	16	16	15	15	13	12	9	9	5	3	2	1	
Patients censored																												
BR	0	2	6	6	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9	9	10	10	12	NE	
Pola+BR	0	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	5	8	8	12	14	15	16

cut-off: 30Apr2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt/7898.pbe/g\_km.sas  
 Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt/7898.pbe/29365h.pbe/reports/g\_km\_OS\_IT\_30Apr2018\_29365.pdf  
 17OCT2019 17:37

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 30. April 2018

Pola+BR zeigt bei R/R DLBCL-Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR

- eine signifikante und bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens und
- einen deutlich höheren Anteil Patienten mit einer kompletten Remission.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben hat Pola+BR einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit BR. Pola+BR reduziert das Sterberisiko um 58 % und verlängert das mediane Gesamtüberleben auf mehr als das 2,5-fache (von 4,7 auf 12,4 Monaten). Die Datenschnitte vom 11. Oktober 2018 und 15. März 2019 bestätigen diese Ergebnisse. Das mediane Follow-up beim letzten Datenschnitt beträgt 30 Monate.

Für den Endpunkt „Komplette Remission“ hat Pola+BR einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber BR. Pola+BR erhöht die Wahrscheinlichkeit eine komplette Remission um mehr als das doppelte und erhöht den Anteil an Patienten mit einer kompletten Remission um 22,5 Prozentpunkte. Beim Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 waren im Pola+BR Arm 7 Patienten (17,5 %) in einer anhaltenden kompletten Remission mit einer Dauer von mind. 20 Monaten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domäne Verträglichkeit

Endpunkt <sup>a</sup> Datenschnitt 30. Oktober 2018	Effektschätzer	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit UE	0,70 [0,43; 1,14]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 3-4	0,94 [0,55; 1,59]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 3	0,83 [0,48; 1,43]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 4	0,99 [0,52; 1,89]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 5	0,77 [0,29; 2,05]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit SUE	0,62 [0,35; 1,11]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	2,79 [0,98; 7,89]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Peripherer Neuropathie	5,52 [1,61; 18,86]	Geringerer Nutzen
Patienten mit Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	0,95 [0,53; 1,74]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Infektionen	0,58 [0,30; 1,12]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Anämie	1,81 [0,85; 3,86]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Thrombozytopenie	1,31 [0,65; 2,64]	Kein Zusatznutzen
<b>Zusatznutzen</b>		<b>Kein Zusatznutzen</b>
a: Die Tabelle umfasst die Endpunkte der generellen Verträglichkeit sowie bekannte identifizierte Risiken von Polatumab Vedotin. Weitere Verträglichkeitseindpunkte werden im Modul dargestellt.		

Das betrachtete Patientenkollektiv hat aufgrund des Versagens der Vortherapie(n) eine schlechte Prognose. Die Patienten sind meist mehrfach vorbehandelt und somit besonders vulnerabel.

Das spezifische Sicherheitsprofil von Pola+BR entspricht im Wesentlichen dem der Chemotherapie BR und ist gekennzeichnet von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen (UE), Zytopenien, Infektionen, Fatigue/Asthenie sowie peripherer Neuropathie. Im Vergleich der beiden Arme muss beachtet werden, dass die Expositionsdauer gegenüber der Studientherapie für Patienten im Pola+BR-Arm deutlich länger war als im BR-Arm. Der Grund ist ein häufigerer Abbruch der Therapie im BR-Arm aufgrund des Fortschreitens des Lymphoms. Die Time-to-Event-Analysen, welche die unterschiedliche Expositionsdauer berücksichtigen, zeigen generell keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Pola+BR. Die einzige Ausnahme stellen periphere Neuropathien dar, deren Risiko im

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pola+BR-Arm statistisch signifikant höher war. Diese waren alle milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2) und die Mehrzahl der Ereignisse (65,4 %) war reversibel.

In der Betrachtung der Verträglichkeit wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer bis zum ersten Auftreten eines UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruches aufgrund von UE oder Todesfalles infolge UE festgestellt.

Im Kontext der untersuchten Patientenpopulation und der gezeigten Wirksamkeit zeigt Pola+BR eine Verträglichkeit, die bei der Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) und einer längeren Behandlungszeit insgesamt nicht nachteilig ist.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Pola+BR hat für R/R DLBCL-Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR einen beträchtlichen Zusatznutzen für das mediane Gesamtüberleben und den Anteil Patienten mit einer kompletten Remission. Das mediane Gesamtüberleben wird auf mehr als das 2,5-fache verlängert (von 4,7 auf 12,4 Monate). Die Verträglichkeit von Pola+BR ist bei der Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) und einer längeren Behandlungszeit insgesamt nicht nachteilig. Die Ergebnissicherheit entspricht aufgrund der Aussagekraft der Nachweise einem Hinweis.

Gesamthaft ergibt sich für Pola+BR bei R/R DLBCL-Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Diese Population umfasst definitionsgemäß nur Patienten mit einer schlechten Prognose, da für Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, nur in Ausnahmefällen die Aussicht auf eine Heilung oder langfristige Remission besteht. In dieser Situation erfolgt die Therapie in der Regel mit palliativer Zielsetzung. Die etablierten Therapieoptionen besitzen nur eine begrenzte Wirksamkeit und die Patienten überleben im Median meist deutlich weniger als ein Jahr.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Für Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen (z.B. aufgrund fehlender Eignung infolge therapielimitierender Komorbiditäten, hohen Alters oder aufgrund fehlenden Ansprechens auf die Zweitlinientherapie), ist die Prognose sehr schlecht. Die Mehrzahl spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt an dem Lymphom. Nur vereinzelt werden bei diesen Patienten länger anhaltende Remissionen beobachtet. Nach initial erfolgreich durchgeführter SZT erreicht etwa die Hälfte der Patienten keine langfristige Remission. Für diese Patienten beträgt das mediane Gesamtüberleben nur wenige Monate ab dem Zeitpunkt des Rezidivs. Die CAR (chimeric antigen receptor)-T-Zell-Therapien, die seit August 2018 für Patienten mit mehrfach vorbehandeltem R/R DLBCL in der EU zugelassen sind, stellen nur für einen Teil dieser Patienten eine Option dar und stehen derzeit nur an spezialisierten und dafür zertifizierten Zentren zur Verfügung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für vorbehandelte Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen oder mit Rezidiv nach einer SZT, besteht ein hoher Bedarf an neuen, wirksameren Therapien.

In der Studie GO29365 bewirkte die Hinzunahme von Polatuzumab Vedotin zu Bendamustin und Rituximab eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit bei einer insgesamt nicht nachteiligen Verträglichkeit. Erstmals konnte in einem randomisierten, kontrollierten Vergleich ein signifikant und klinisch relevant verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kamen, nachgewiesen werden. Pola+BR stellt für diese Patienten eine neue Therapieoption mit der Chance auf eine klinisch relevante Verlängerung der Überlebenszeit dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	1034 (725 – 1034)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Beträchtlich	1034 (725 – 1034)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	86.046,84 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Rituximab	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	16.573,29 €
		Bendamustin		6.877,92 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### **Dosierung und Art der Anwendung**

Polivy darf nur unter Aufsicht von in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten erfahrenem medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis von Polivy beträgt 1,8 mg/kg, angewendet als intravenöse Infusion alle 21 Tage, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab über 6 Zyklen. Wenn nicht bereits eine Prämedikation besteht, ist bei Patienten vor Anwendung von Polivy eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum zu verabreichen. Polivy enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist. Angemessene Verfahren für die korrekte Handhabung und Beseitigung sind zu befolgen.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Besondere Warnhinweise liegen laut Fachinformation für folgende Themen vor: Myelosuppression, Periphere Neuropathie, Infektionen, Humaner Immundefizienz-Virus, Immunisierung, Progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Tumorlysesyndrom, Infusionsbedingte Reaktionen, Embryo-fetale Toxizität, Fertilität, Ältere Patienten, Hepatotoxizität.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter bzw. männliche Patienten von Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polivy und für mindestens 9 Monate bzw. 6 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Frauen sollten während einer Behandlung mit Polivy nicht stillen.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Tabelle 1-14: Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ – Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit BR weiter zu bestätigen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den primären klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) für die Studie GO29365, einschließlich der primären Analyse von Arm H (n = 64) sowie einer gepoolten Analyse von Arm G (n = 42) und Arm H (n = 64) bereitstellen.	Q3 2020
Um weitere Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin beim DLBCL vorzulegen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den CSR für die Studie GO39942 zur Verfügung stellen, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) versus R-CHOP bei Patienten mit bisher unbehandeltem, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom untersucht.	Q4 2021

**Informationen zum Risk-Management-Plan**

Der Risk-Management-Plan von Polatuzumab Vedotin umfasst routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung. Detaillierte Angaben dazu finden sich im Risk-Management-Plan.