

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
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	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben – IPD-Metaanalyse GO29365 & YO41543	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2L	Zweite Behandlungslinie
3L+	Dritte und spätere Behandlungslinie
°C	Grad Celsius
AG	Aktiengesellschaft
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BR	Bendamustin, Rituximab
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
DHAP	Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GemOx	Gemcitabin, Oxaliplatin
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard ratio
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ICD	International statistical classification of diseases and related health problems
IPD	Individuelle Patientendaten (Individual patient data)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
Pola	Polatuzumab Vedotin
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rituximab
R/R	Rezidiert/refraktär
SZT	Stammzelltransplantation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Polatuzumab Vedotin
Handelsname:	POLIVY
ATC-Code:	neu: L01FX14 alt: L01XC37
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42129
Pharmazentralnummer (PZN)	152 537 87 (Durchstechflasche 140 mg) 158 143 52 (Durchstechflasche 30 mg)
ICD-10-GM-Code	C83.3
Alpha-ID	I114432
Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: International statistical classification of diseases and related health problems; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer	

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 ^a
<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>Das Anwendungsgebiet umfasst nach G-BA-Beratung folgende Patientenpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2L DLBCL: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie • 3L+ DLBCL: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien 	16.01.2020	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
POLIVY in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).	24.05.2022
Abkürzungen: CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; R: Rituximab	

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	2L DLBCL	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> • Axicabtagen-Ciloleucel • Lisocabtagen-Maraleucel • Tafasitamab + Lenalidomid • Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin (R-GemOx) • Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin (R-DHAP) • Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin (R-ICE) • <u>Bendamustin + Rituximab (BR)</u>
	3L+ DLBCL	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> • Axicabtagen-Ciloleucel • Lisocabtagen-Maraleucel • Tisagenlecleucel • Loncastuximab-Tesirin • Glofitamab • Tafasitamab + Lenalidomid • Monotherapie Pixantron • Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin (R-GemOx) • Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin (R-DHAP) • Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin (R-ICE) • <u>Bendamustin + Rituximab (BR)</u>
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 Unterstreichung zu markieren. Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GemOx: Gemcitabin, Oxaliplatin; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; R: Rituximab		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für die Patientenpopulationen 2L und 3L+ DLBCL ergeben sich aus dem Zulassungsstatus sowie den Empfehlungen in Leitlinien verschiedene Behandlungsoptionen, wobei ein klarer Standard nicht definiert ist. Vielmehr müssen hier patientenindividuell Entscheidungen in Abhängigkeit der Vortherapien, der Biologie der Erkrankung, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes des Patienten getroffen werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) soll Therapien umfassen, die die Versorgungssituation abbilden einschließlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln, sofern sie im Anwendungsgebiet zum Therapiestandard gehören. Gemäß §6 (2) Satz 2 Arzneimittel-Nutzen-bewertungsverordnung ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ergeben sich für Patienten mit 2L und 3L+ DLBCL jeweils die unter Tabelle 1-6 genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

In den vorliegenden Studien wurde Bendamustin + Rituximab (BR) als Vergleichstherapie gewählt, welches eine durch den G-BA als Komparator genannte sowie zum Studienzeitpunkt relevante und klinisch etablierte Chemoimmuntherapie für die Behandlung des rezidivierendem oder refraktärem (R/R) DLBCL darstellte. Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Chemoimmuntherapien wird in den aktuellen Leitlinien weiterhin empfohlen. Sie stellen zudem in der Praxis etablierte Therapieregime dar. Neben den Chemoimmuntherapien stehen auch die oben genannten Therapieoptionen zur Verfügung. Dabei ist vor allem zu beachten, dass die Nicht-Eignung von Patienten für eine Hochdosistherapie gefolgt von einer Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen ist mit der Nicht-Eignung von Patienten für eine Therapie mit chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen. In diesem Sinne kann ein Patient ungeeignet für eine Hochdosistherapie mit konsekutiv erfolgreicher Stammzelltransplantation sein, während er für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist. Vor allem für Patienten, welche in der Zweitlinientherapie noch keine CAR-T-Zellen erhalten haben, stellen diese in hinteren Therapielinien eine Option dar. Es gibt keinen klaren Standard, da keine vergleichenden Studien zwischen den verschiedenen Therapieoptionen vorliegen. Einzig die hier vorgelegten Studien zeigen einen direkten Vergleich zwischen Polatuzumab Vedotin (Pola) + BR vs. BR.

Mit den präsentierten Studien wird damit als ZVT ein in der Versorgung etablierter Therapiestandard, wie er sich ohne Pola+BR darstellen würde, abgedeckt. Folglich erlauben die Daten die Ableitung eines Zusatznutzens.

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)

Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen, haben eine schlechte Prognose. Für diese Patienten besteht nur in Ausnahmefällen eine Aussicht auf Heilung oder langfristige Remission. Die überwiegende Mehrheit spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt innerhalb weniger Monate an den Folgen der Lymphomerkkrankung.

In den Studien GO29365 und YO41543 erfolgt der randomisierte, kontrollierte Vergleich von Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, hinsichtlich der Wirksamkeit von Pola+BR im Vergleich mit BR. Im vorliegenden Dossier werden die R/R Populationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL getrennt betrachtet. Die Bewertung des Zusatznutzens von Pola+BR basiert für die Mortalitäts-, Morbiditäts- und Verträglichkeitsendpunkte auf einer IPD (individual patient data)-Metaanalyse dieser beiden Studien.

Wirksamkeit

Tabelle 1-7: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben – IPD-Metaanalyse GO29365 & YO41543

Population/ Endpunkt	HR [95% KI]	Median in Monaten [95% KI]	
		Pola+BR	BR
2L DLBCL			
Gesamtüberleben	0,42 [0,16; 1,10]	16,7 [7,5; NE]	6,0 [5,1; 8,4]
Progressionsfreies Überleben	0,41 [0,16; 1,08]	10,8 [5,7; NE]	5,1 [2,1; 6,0]
3L+ DLBCL			
Gesamtüberleben	0,51 [0,30; 0,86]	11,2 [7,7; 13,9]	3,9 [3,4; 8,9]
Progressionsfreies Überleben	0,48 [0,29; 0,81]	6,3 [4,5; 9,8]	3,7 [2,4; 4,6]

Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola+BR versus BR; IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin

2L DLBCL

Pola+BR zeigt in der Population 2L DLBCL bei Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR

- eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als das 2,5-fache (von 6,0 auf 16,7 Monate) und reduziert das Sterberisiko um 58 %. Im Pola+BR-Arm haben 50 % der Patienten ein Ereignis und im BR-Arm 76,5 % der Patienten.
- eine Verringerung des Risikos einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben um 59 %. Pola+BR verlängert das mediane PFS um mehr als das Doppelte von 5,1 Monaten im BR Arm auf 10,8 Monate im Pola+BR-Arm.

Obwohl keine statistische Signifikanz erreicht wurde, zeigen diese Ergebnisse einen deutlichen numerischen Vorteil und Trend zugunsten von Pola+BR.

3L+ DLBCL

Pola+BR zeigt in der Population 3L+ DLBCL bei Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR

- eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um das fast 3-fache (von 3,9 auf 11,2 Monate) und reduziert das Sterberisiko signifikant um 49 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben um 52 %. Das mediane PFS beträgt im Pola+BR-Arm 6,3 Monate und im BR-Arm 3,7 Monate.

Für Patienten mit 3L+ DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Die Vermeidung von Progressen bzw. Rezidiven und die Verlängerung des Überlebens sind dabei die zentralen Ziele. Beide Ziele können mit Pola+BR in klinisch relevanter und statistisch signifikanter Weise erreicht werden.

Verträglichkeit

In der **2L DLBCL** und in der **3L+DLBCL** ist die Verträglichkeit in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Dies macht das gute Verträglichkeitsprofil von Polatuzumab Vedotin deutlich sichtbar.

Das beobachtete Sicherheitsprofil von Polatuzumab Vedotin stimmt mit den bekannten Risiken überein, die aufgrund seiner langjährigen Anwendung bekannt sind. In den zu bewertenden Studien traten keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale auf.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	2L DLBCL	nein
	3L+ DLBCL	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom		

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 verlängert bei Patienten mit **2L DLBCL**, die nicht für eine Stammzelltherapie geeignet sind, im Vergleich zur Therapie mit BR das Gesamtüberleben um das 2,5-fache und das Progressionsfreie Überleben um mehr als das Doppelte. Die Verträglichkeit ist in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Bei deutlichem numerischem Vorteil und Trend zu Gunsten von Pola+BR kann ein Zusatznutzen aufgrund von fehlender Signifikanz formell nicht belegt werden (**kein Zusatznutzen belegt**).

Für Patienten mit **3L+ DLBCL**, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Die Vermeidung von Progressen bzw. Rezidiven und die Verlängerung des Überlebens sind dabei die zentralen Ziele. Beide Ziele können mit Pola+BR statistisch signifikant und in klinisch relevanter Weise erreicht werden. Pola+BR verringert das Progress/Rezidiv-Risiko um die Hälfte und verlängert das mediane Gesamtüberleben um das fast 3-fache. Die Verträglichkeit ist in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Daraus ergibt sich für Pola+BR bei Patienten mit 3L+ DLBCL ein **Beleg 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)

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Im vorliegenden Dossier werden die R/R Populationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL getrennt betrachtet.

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 ab der zweiten Therapielinie ist die Prognose sehr schlecht. Der erste wichtige Schritt für eine erfolgreiche Therapie des aggressiven Lymphoms ist das Erreichen einer kompletten Remission durch die Therapie. Dies legt den Grundstein für ein gutes Therapieansprechen und für die Chance auf ein langes progressions- und rezidivfreies Überleben. Zudem sind bei der Behandlung dieser stark vorbehandelten Patienten die Therapielast sowie additive Therapietoxizitäten zu begrenzen.

Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine Hochdosis-Therapie in Frage kommen, weisen sich häufig durch eine Reihe von Begleiterkrankungen aus, wodurch intensive Therapiekonzepte für dieses Kollektiv ungeeignet sind. Bei diesen Patienten gilt es weitere, durch eine Therapie erzeugte Belastungen einzuschränken.

In der IPD-Metaanalyse der zwei kontrolliert, randomisierten Studien GO29365 und YO41543 bewirkte die Hinzunahme von Polatuzumab Vedotin zu Bendamustin und Rituximab eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit bei einer zwischen beiden Studienarmen vergleichbaren Verträglichkeit. Für Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die nicht für eine SZT in Frage kommen, konnte durch den Einsatz von Pola+BR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BR das Gesamtüberleben um das 2,5-fache verlängert und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Risiko einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben um 59 % verringert werden. Bei Patienten mit R/R DLBCL ab der 3. Therapielinie, die nicht für eine SZT in Frage kamen, führte Pola+BR zu einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten verlängerten Gesamtüberleben. Pola+BR reduziert das Sterberisiko um 49 % und stellt für diese Patienten eine bedeutende Therapieoption dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	2L DLBCL	1 196–1 328
	3L+ DLBCL	1 350–1 784

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	2L DLBCL	2L DLBCL	Kein Zusatznutzen belegt	1 196–1 328
	3L+ DLBCL	3L+ DLBCL	Beträchtlicher Zusatznutzen	1 350–1 784
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom				

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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	2L DLBCL	Polatuzumab Vedotin 62.070,36 € Bendamustin 7.294,05 € Rituximab 16.546,26 €
	3L+ DLBCL	Polatuzumab Vedotin 62.070,36 € Bendamustin 7.294,05 € Rituximab 16.546,26 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom		

Geben Sie in Tabelle 1-12 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	2L DLBCL	Axicabtagen-Ciloleucel	2L DLBCL	273.311,41 €
		Lisocabtagen-Maraleucel		346.286,80 €
		Tafasitamab + Lenalidomid		Tafasitamab 100.885,95 € Lenalidomid 461,28 €
		R-GemOx		Gemcitabin 4.027,08 € Oxaliplatin 3.462,42 € Rituximab 16.546,26 €
		R-DHAP		Dexamethason 1.199,52 € Cisplatin 971,92 € Cytarabin 1.992,08 € Rituximab 11.030,84 €
		R-ICE		Ifosfamid 1.307,22 € Carboplatin 1.482,93 € Etoposid 1.588,95 € Rituximab 11.030,84 €
		BR		Bendamustin 7.294,05 € Rituximab 16.546,26 €
	3L+ DLBCL	3L+ DLBCL	Axicabtagen-Ciloleucel	273.311,41 €
			Lisocabtagen-Maraleucel	346.286,80 €
			Tisagenlecleucel	239.994,23 €
			Loncastuximab-Tesirin	428.882,80 €
			Glofitamab	156.835,89 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Tafasitamab + Lenalidomid		Tafasitamab 100.885,95 € Lenalidomid 461,28 €
		Monotherapie Pixantron		35.257,68 €
		R-GemOx		Gemcitabin 4.027,08 € Oxaliplatin 3.462,42 € Rituximab 16.546,26 €
		R-DHAP		Dexamethason 1.199,52 € Cisplatin 971,92 € Cytarabin 1.992,08 € Rituximab 11.030,84 €
		R-ICE		Ifosfamid 1.307,22 € Carboplatin 1.482,93 € Etoposid 1.588,95 € Rituximab 11.030,84 €
		BR		Bendamustin 7.294,05 € Rituximab 16.546,26 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; GemOx: Gemcitabin, Oxaliplatin; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; R: Rituximab				

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 (BR) über sechs Zyklen. Polivy, Bendamustin und Rituximab können in beliebiger Reihenfolge an Tag 1 eines jeden Zyklus angewendet werden. Wird Bendamustin mit Polivy angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Bendamustin 90 mg/m²/Tag an Tag 1 und Tag 2 eines jeden Zyklus und die empfohlene Dosis von Rituximab 375 mg/m² an Tag 1 eines jeden Zyklus. Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungen bei Patienten, die mit 1,8 mg/kg Polivy bei einer Gesamtdosis von > 240 mg behandelt werden, wird empfohlen, die Dosis von 240 mg/Zyklus nicht zu überschreiten. 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 und Vorsichtsmaßnahmen 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 und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis 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. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

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.