



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio:
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit
Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-
CHP))

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23
1.	Beschluss	26
5.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	40
B.	Bewertungsverfahren	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung	41
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
2.2	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	43
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50

5.1	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	50
5.2	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	84
5.3	Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH	90
5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	96
5.5	Stellungnahme: DGHO, GLA.....	101
D.	Anlagen	115
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	115
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	131

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) zur Behandlung des bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 01. Dezember 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin im Anwendungsgebiet „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)“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 02. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 02. Januar 2024 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 19. Dezember 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Polatuzumab Vedotin (Polivy) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.06.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und CHP:

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. In dem Anwendungsgebiet des bisher unbehandelten diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms sind neben Polatuzumab Vedotin grundsätzlich die Chemotherapeutika Bleomycin, Busulfan, Carmustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, die Glucocorticoide Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison sowie der monoklonale Antikörper Rituximab zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen die Stammzelltransplantation und Strahlentherapie in Betracht.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V) in dem Anwendungsgebiet vor.

Zur Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung liegt ein Beschluss (16. Januar 2020) vor:

- § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Die vorliegende Evidenz für Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL wird insgesamt als limitiert eingeordnet.

Laut aktuellen internationalen Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der DGHO stellt bei der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, einschließlich Personen mit einem hoch-intermediären oder hohen Risiko, die Immunchemotherapie R-CHOP, bestehend aus den Komponenten Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison, den präferierten Therapiestandard dar. In Bezug auf die Hochrisikopatientinnen und -patienten werden, aufgrund der schlechteren Prognose unter R-CHOP im Vergleich zu Personen ohne Hochrisiko-Status, auch andere Therapieschemata diskutiert.

Gemäß der S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie kommen bei jungen Patientinnen und Patienten (< 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko zudem die Behandlungsalternativen Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednison (R-ACVBP) sowie Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Etoposid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOEP) in Betracht. Laut Fachinformation ist

Rituximab im Anwendungsgebiet ausschließlich in Kombination mit einem CHOP-Protokoll zugelassen.

Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-ACVBP und von R-CHOEP nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Kombinationstherapie R-CHOP bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche der im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Kombinationstherapie R-CHOP regelhaft vorzuziehen wäre. R-ACVBP und R-CHOEP werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem stellt laut der S3-Leitlinie sowie der schriftlichen Äußerungen der DGHO bei Personen mit DLBCL und einem hoch-intermediären oder hohen Risiko der Ersatz von Vincristin im R-CHOP-Protokoll durch das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin eine Therapiealternative dar.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist der Wirkstoff Polatuzumab Vedotin, daher wird selbiges für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP stellt daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

Die seit November 2017 laufende und noch nicht abgeschlossene Studie POLARIX wird in insgesamt 211 Zentren in 22 Ländern Europas, Nordamerikas, Asiens und in Australien durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte in zwei Phasen: eine globale Rekrutierungsphase, in welcher eine Rekrutierung von 875 Patientinnen und Patienten geplant war, und eine anschließende fortgesetzte Rekrutierungsphase in China bis zum Einschluss von weiteren 150

Patientinnen und Patienten. Im Dossier wurden Auswertungen zur gesamten Studienpopulation unabhängig von der Rekrutierungsphase (N = 1000 Patientinnen und Patienten) mit zuvor unbehandeltem CD20-positivem DLBCL mit einem Internationalem Prognostischen Index (IPI) von 2 – 5 und einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 - 2 vorgelegt. Es wurden jeweils N = 500 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Pola + R-CHP) und in den Kontrollarm (R-CHOP) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem IPI-Score der Patientinnen und Patienten (2 vs. 3-5), dem Merkmal „Bulky Disease“, definiert als Läsion $\geq 7,5$ cm (vorhanden vs. nicht vorhanden) und der geographischen Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. übrige Länder). Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des 3. Datenschnitts der Studie POLARIX vom 15. Juni 2022 vor, welcher die finale Analyse zum Gesamtüberleben darstellt. Dieser Datenschnitt liegt der Nutzenbewertung zugrunde. Das Studienende der Studie POLARIX ist definiert als der Zeitpunkt, zu dem die letzte während der globalen Rekrutierungsphase eingeschlossene Person die Nachbeobachtungsdauer von 3 Jahren nach der Behandlungsabschlussvisite erreicht hat.

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

Primärer Endpunkt der Studie POLARIX war das durch das ärztliche Prüfpersonal beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLARIX operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des PFS durch das ärztliche Prüfpersonal basierte auf PET-CT und/oder CT (mit Kontrastmittel)- Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.

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

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

Vor dem Hintergrund des hier vorliegenden kurativen Therapieansatzes wird die Aussagekraft des PFS in der vorliegenden Operationalisierung, auch gegenüber dem Endpunkt EFS, für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt PFS wird für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht herangezogen.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)

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

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu verschiedenen präspezifizierten Operationalisierungen des Endpunktes EFS sowie zu der *post hoc* definierten Operationalisierung des EFS end-of-treatment (EFS-EOT) vor.

Das EFS-EOT war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Progress oder Rezidiv
- Nichterreichen einer kompletten Remission (CR) zum Behandlungsende.

Die prüfärztliche Beurteilung des Ansprechens der Therapie erfolgte anhand von klinischen Untersuchungen und mittels bildgebendem Verfahren (PET/CT- und /oder CT [mit Kontrastmittel]-Aufnahmen) unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome². Die Operationalisierung des EFS-EOT ist geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und wird daher für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin herangezogen.

² Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27): 3059-3068.

Für den Endpunkt EFS-EOT zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP. Das mediane EFS-EOT war sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm der Studie POLARIX zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 15. Juni 2022 noch nicht erreicht. Der statistisch signifikante Unterschied basiert auf einer Hazard Ratio (HR) von 0,80, einer oberen 95%-Konfidenzintervallgrenze von 0,98 und einem p-Wert von 0,030, was eine nur geringe Größe des Effektes anzeigt. Dieser Effekt spiegelte sich nicht in der Ereignisrate wider, für die sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte.

In der Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht zeigte sich sowohl für die Ereignisrate als auch für das EFS-EOT eine Effektmodifikation. Dabei zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Pola + R-CHP für Männer und kein statistisch signifikanter Unterschied für Frauen. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie POLARIX wird diese Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.

Es ergeben sich Unsicherheiten aus der in der Studie POLARIX engmaschig durchgeführten Nachbeobachtung mittels PET-CT- bzw. CT-Untersuchungen bei allen Studienteilnehmenden. Diese erfolgte auch für asymptomatische Personen alle 6 Monate für 2 Jahre und anschließend alle 12 Monate für die folgenden Jahre. Dieses Vorgehen weicht laut Aussage der klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung von der klinischen Praxis ab. Vor dem Hintergrund hoher Falschpositiv-Raten von PET-CT- bzw. CT-Untersuchungen geht der G-BA von einer Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt EFS auf den deutschen Versorgungskontext aus.

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

Rezidive (Krankheitsfreies Überleben, DFS)

Für den Endpunkt Rezidive hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Auswertungen zur *post hoc* definierten Operationalisierung des Krankheitsfreien Überlebens send-of-treatment (DFS-EOT) vorgelegt.

Das DFS-EOT war definiert als Zeit von einer dokumentierten kompletten Remission (CR) zum Behandlungsende, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT-und/oder CT (mit Kontrastmittel) - Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome².

In die Auswertungen zum DFS-EOT gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die zum Abschluss der Therapie im Interventions- bzw. Vergleichsarm eine CR erzielt haben. Dies sind 381 von 500 (76 %) vs. 364 von 500 (73 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm.

Somit handelt es sich um eine gegenüber der ITT-Population durch die Studienbehandlung selektierte Auswertungspopulation, was mit einem Bruch der Randomisierung einhergeht.

Das DFS-EOT ist somit für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht geeignet. Das Auftreten von Rezidiven wird über die Operationalisierung des Endpunktes EFS-EOT (Scheitern des kurativen Therapieansatzes) abgebildet.

Komplette Remission (CR) zu Monat 24

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer präspezifizierte Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kuration zum Zeitpunkt 24 Monate nach Randomisierung (CR zu Monat 24 nach Randomisierung) vor. Die prüfärztliche Feststellung einer Kuration erfolgte bei einer Visite zum Zeitpunkt 24 Monate (\pm 3 Monate) nach Randomisierung. Zu diesem Zeitpunkt wurden potentiell Patientinnen und Patienten miterfasst, die eine oder mehrere Folgetherapien erhalten und erst unter den Folgetherapien eine CR erreicht haben. Es ist unklar, wie viele von den im Endpunkt CR zu Monat 24 erfassten Patientinnen und Patienten erst unter einer Folgetherapie eine CR erreicht haben. Für eine Abbildung der Kuration durch Pola + R-CHP wären Auswertungen erforderlich, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer unter der initialen Studientherapie erreichten und zu Monat 24 fortbestehenden CR als Ereignis eingehen. Solche Auswertungen legte der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt CR zu Monat 24 sind für die Nutzenbewertung von Polatumumab Vedotin nicht geeignet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS)

Die krankheitsspezifische Symptomatik wurde in der Studie POLARIX mittels der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale (FACT-LymS) und Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity Subscale (FACT/GOG-NtxS) erhoben.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für die FACT-LymS und die FACT/GOG-NtxS zeigt sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Schmerzen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist jedoch unklar.

B-Symptome

Die B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) wurde sowohl über den Fragebogen FACT-LymS als auch über den elektronischen Erhebungsbogen (eCRF) erfasst. Für den Endpunkt B-Symptome (erfasst mittels eCRF) zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie POLARIX mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D (EQ-5D VAS) erhoben. Basierend auf den Mittelwertdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 vorgelegt. Es zeigte sich für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Nebenwirkungen

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

Im Detail zeigten sich für die spezifischen UE „febrile Neutropenie“ (PT, schwere UE) und „Diarrhö“ (PT, schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pola + R-CHP. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation im Endpunkt „Diarrhö“ durch das Merkmal IPI-Score. Für Patientinnen und Patienten mit einem IPI-Score von 3 – 5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pola + R-CHP, während sich für Patientinnen und Patienten mit einem IPI-Score von 1 – 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

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

Gesamtbewertung

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

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

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert als Ereignisfreies Überleben – end of treatment (EFS-EOT), zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer geringen Größe des Effektes zugunsten von Pola + R-CHP, welcher sich nicht in der Ereignisrate widerspiegelte. Aufgrund der geringen Größe des Effektes wird dieser in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine diesbezügliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP feststellen zu können.

Hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pola + R-CHP im Endpunkt Schmerz, dessen klinische Relevanz unklar ist. Bei den weiteren Ergebnissen zur Krankheitssymptomatik

sowie zum allgemeinen Gesundheitszustand zeigten sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS bzw. EQ-5D VAS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auch für die erfassten B-Symptome zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, sodass sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pola + R-CHP feststellen lässt.

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

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

In der Gesamtschau zeigen sich keine für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin relevanten Unterschiede. Der Zusatznutzen von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP für die Behandlung von Erwachsenen mit bisher unbehandeltem DLBCL ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Polatuzumab Vedotin aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Polatuzumab Vedotin wurde als Orphan Drug zugelassen.

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

Für Erwachsene mit bisher unbehandeltem DLBCL wurde Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert als Ereignisfreies Überleben – end of treatment (EFS-EOT), zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer geringen Größe des Effektes zugunsten von Pola + R-CHP, welcher sich nicht in der Ereignisrate widerspiegelte. Aufgrund der geringen Größe des Effektes wird dieser in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine diesbezügliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP feststellen zu können.

Hinsichtlich der Krankheitssymptomatik zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pola + R-CHP im Endpunkt Schmerz, dessen klinische Relevanz unklar ist. Bei den weiteren Ergebnissen zur Krankheitssymptomatik sowie zum allgemeinen Gesundheitszustand zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In Bezug auf die Lebensqualität und die Nebenwirkungen zeigten sich keine für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau zeigten sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile für Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aus der Schätzung des Anteils der Personen mit zuvor unbehandeltem DLBCL, die eine Erstlinientherapie beginnen. Der zur Bildung der Untergrenze angenommene Anteilswert von 90 % basiert auf einer Analyse, deren Repräsentativität für den deutschen Versorgungskontext unsicher ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Polivy (Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

Die Dosierungen des R – CHP – Regimes wurden der klinischen Studie POLARIX entnommen. Die Dosierungen für R – CHP wurden demnach wie folgt berücksichtigt: Rituximab 375 mg/m²

KOF, Cyclophosphamid 750 mg/m² KOF, Doxorubicin 50 mg/m² KOF sowie Prednison oral 100 mg/Tag.

Gemäß der Fachinformation soll Rituximab in Kombination mit CHOP über acht Zyklen angewendet werden. Im Kontrollarm der Studie POLARIX wurden sechs Zyklen R-CHOP, gefolgt von zwei Zyklen Rituximab verabreicht. Gemäß Versorgungskontext in Deutschland stellt eine Gabe von sechs Zyklen Rituximab die Standardbehandlung im Anwendungsgebiet dar. Eine Gabe von sechs bis acht Zyklen ist gemäß allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse möglich. Für die Darstellung der Therapiekosten wurden die Dosierungen und die Behandlungsdauer (8 Zyklen) des R – CHOP – Regimes der Fachinformation von Rituximab (Abschnitt 4.2 und 5.1) und entnommen. Die Dosierungen für R – CHOP wurden demnach wie folgt berücksichtigt: Rituximab 375 mg/m² KOF, Cyclophosphamid 750 mg/m² KOF, Doxorubicin 50 mg/m² KOF, Prednison 40 mg/m² KOF sowie Vincristin 1,4 mg / m² KOF.

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

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Patientin Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	6	1	6
In Kombination mit Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison + Rituximab (R-CHP)				
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	6	1	6
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	6	1	6
Prednison	an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	6	5	30
Rituximab	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	8	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP)				
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	8	1	8
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	8	1	8
Prednison	an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	8	5	40
Rituximab	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	8	1	8
Vincristin	an Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	8	1	8

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Patientin /Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Patientin / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg / kg KG = 139,9 mg	139,9 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
In Kombination mit Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (R-CHP)					
Cyclophosphamid	750 mg/ m ² KOF = 1432,5 mg	1 432,5 mg	1 x 1000 mg + 1 x 500 mg	6	6 x 1000 mg + 6 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/ m ² KOF = 95,5 mg	95,5 mg	2 x 50 mg	6	12 x 50 mg
Prednison	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30	60 x 50 mg
Rituximab	375 mg / m ² KOF = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP)					
Cyclophosphamid	750 mg/ m ² KOF = 1432,5 mg	1 432,5 mg	1 x 1000 mg + 1 x 500 mg	8	8 x 1000 mg + 8 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/ m ² KOF = 95,5 mg	95,5 mg	2 x 50 mg	8	16 x 50 mg
Prednison	40 mg/ m ² KOF = 76,4 mg	76,4 mg	1 x 50 mg + 1 x 20 mg + 1 x 5 mg	40	40 x 50 mg + 40 x 20 mg + 40 x 5 mg
Rituximab	375 mg / m ² KOF = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
Vincristin ⁴	1,4 mg / m ² KOF	2 mg	1 x 2 mg	8	8 x 2 mg

⁴ Die Einzeldosis sollte laut Fachinformation von Vincristin 2 mg nicht überschreiten.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab vedotin 140 mg	1 PIK	10 680,39 €	2,00 €	0,00 €	10 678,39 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,44 €	2,00 €	9,25 €	73,19 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	127,45 €	2,00 €	6,43 €	119,02 €
Doxorubicin 50 mg ⁵	1 INF	151,26 €	2,00 €	11,07 €	138,19 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	2,00 €	84,18 €	1 691,16 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	2,00 €	33,50 €	681,71 €
Prednison 50 mg ⁵	50 TAB	68,06 €	2,00 €	4,49 €	61,57 €
Prednison 50 mg ⁵	10 TAB	23,19 €	2,00 €	0,94 €	20,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,44 €	2,00 €	9,25 €	73,19 €
Cyclophosphamid 500 mg	1 PIJ	23,50 €	2,00 €	1,54 €	19,96 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,45 €	2,00 €	6,43 €	119,02 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	1 PIJ	30,68 €	2,00 €	1,07 €	27,61 €
Doxorubicin 50 mg	1 INF	151,26 €	2,00 €	11,07 €	138,19 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	2,00 €	84,18 €	1 691,16 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	2,00 €	33,50 €	681,71 €
Prednison 50 mg ⁵	50 TAB	68,06 €	2,00 €	4,49 €	61,57 €
Prednison 20 mg ⁵	50 TAB	20,91 €	2,00 €	0,76 €	18,15 €
Prednison 5 mg ⁵	50 TAB	14,18 €	2,00 €	0,23 €	11,95 €
Vincristin 2 mg	1 ILO	37,66 €	2,00 €	1,25 €	34,41 €
Abkürzungen: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; INF = Infusionslösung; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

⁵ Festbetrag

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Polatuzumab Vedotin (Polivy); Roche - Polivy; Stand: Mai 2022

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 19. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Mit Schreiben vom 7. Mai 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Mai 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Mai 2024 5. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



1. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP); Erstlinie)

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Juni 2024 (BAnz 24.07.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2024 zu dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Polatuzumab Vedotin

Beschluss vom: 20. Juni 2024

In Kraft getreten am: 20. Juni 2024

BAnz AT 07.08.2024 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Mai 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid und Doxorubicin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteile bei den spezifischen UE „Febrile Neutropenie“ und „Diarrhö“.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-141) und dem Addendum (A24-60), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Pola + R-CHP		R-CHOP		Pola + R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	500	n. e. 69 (13,8)	500	n. e. 77 (15,4)	0,88 [0,64; 1,22]; 0,450 ^b

Morbidität

Endpunkt	Pola + R-CHP		R-CHOP		Pola + R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)⁷					
PFS	500	n.e. [n.e.; n.e.] 133 (26,6)	500	n.e. [n.e.; n.e.] 163 (32,6)	0,76 [0,60; 0,95]; 0,0176
Zeit bis Progress / Rezidiv	500	n.e. [n.e.; n.e.] 110 (22,0)	500	n.e. [n.e.; n.e.] 138 (27,6)	0,74 [0,57; 0,95]; 0,0181
Zeit bis Tod	500	n.e. [n.e.; n.e.] 23 (4,6)	500	n.e. [n.e.; n.e.] 25 (5,0)	0,86 [0,49; 1,52]; 0,6031

⁷ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4A) vom 18. Dezember 2023.

Endpunkt	Pola + R-CHP		R-CHOP		Pola + R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Ereignisfreies Überleben – End of Treatment (EFS-EOT)					
Ereignisrate ^c	500	– 169 (33,8)	500	– 199 (39,8)	0,85 [0,72; 1,00]; 0,051
Tod	500	– 19 (3,8)	500	– 21 (4,2)	– ^d
Progression / Rezidiv	500	– 95 (19,0)	500	– 123 (24,6)	– ^d
kein Erreichen eines CR zum Behandlungs- ende	500	– 55 (11,0)	500	– 55 (11,0)	– ^d
ereignisfreies Überleben (EFS- EOT)	500	n. e. 169 (33,8)	500	n. e. 199 (39,8)	HR: 0,80 [0,65; 0,98]; 0,030 ^b

Endpunkt	Pola + R-CHP			R-CHOP			Pola + R-CHP vs. R-CHOP
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Monat 24 MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	1. Änderung zu FU-Monat 24 MW ^f (SE)	MD ^f [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^g							
Fatigue	k. A.	35,70 (27,24)	-14,78 (1,13)	k. A.	33,79 (26,47)	-14,82 (1,18)	0,05 [-2,97; 3,07]; 0,976
Übelkeit und Erbrechen	k. A.	7,95 (17,78)	-3,66 (0,54)	k. A.	5,85 (14,25)	-4,78 (0,57)	1,12 [-0,35; 2,59]; 0,135
Schmerzen	k. A.	29,38 (30,36)	-12,35 (1,27)	k. A.	27,66 (30,41)	-16,07 (1,32)	3,71 [0,27; 7,15]; 0,034 SMD: 0,19 [0,01; 0,36]
Dyspnoe	k. A.	17,93 (27,03)	-5,34 (1,15)	k. A.	15,71 (25,27)	-2,82 (1,21)	-2,53 [-5,65; 0,59]; 0,112
Schlaflosigkeit	k. A.	34,67 (33,48)	-17,64 (1,46)	k. A.	34,90 (33,37)	-16,82 (1,53)	-0,82 [-4,78; 3,14]; 0,686
Appetitlosigkeit	k. A.	25,00 (32,99)	-16,93 (0,84)	k. A.	23,62 (32,10)	-17,08 (0,89)	0,15 [-2,14; 2,44]; 0,898
Verstopfung	k. A.	19,79 (29,50)	-9,68 (1,13)	k. A.	20,55 (28,64)	-12,53 (1,18)	2,84 [-0,22; 5,91]; 0,069
Diarrhö	k. A.	9,53 (20,63)	-2,11 (1,00)	k. A.	8,51 (18,84)	-0,40 (1,06)	-1,71 [-4,48; 1,06]; 0,225
Symptomatik (FACT-LymS^h)							
	k. A.	45,24 (9,94)	7,42 (0,39)	k. A.	45,56 (9,85)	7,29 (0,40)	0,14 [-0,90; 1,18]; 0,796
Symptomatik (FACT/GOG-NtxSⁱ)							
	k. A.	39,93 (4,46)	-1,45 (0,33)	k. A.	39,63 (4,89)	-1,31 (0,35)	-0,14 [-1,06; 0,77]; 0,759
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^j)							
	k. A.	69,40 (21,53)	10,91 (0,86)	k. A.	70,60 (19,40)	12,21 (0,87)	-1,30 [-3,55; 0,95]; 0,258
Endpunkt	Pola + R-CHP			R-CHOP			Pola + R-CHP vs. R-CHOP

					R-CHOP
	N	2. Me diane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	3. N	4. Me diane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] 5. <i>Pati entinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^k
B-Symptome ^l	485	n. e. 68 (14,0)	490	n. e. 59 (12,0)	1,15 [0,81; 1,63]; 0,432

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pola + R-CHP			R-CHOP			Pola + R-CHP vs. R-CHOP
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU-Monat 24 MW ^f (SE)	N ^e	Werte Studie n- begin n MW (SD)	6. Ä nderung zu FU-Monat 24 MW ^f (SE)	MD ^f [95 %-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-C30^j							
globaler Gesundheits- status	k. A.	60,13 (24,54)	15,45 (1,07)	k. A.	62,09 (23,97)	15,31 (1,13)	0,15 [-2,76; 3,06]; 0,920
körperliche Funktion	k. A.	80,39 (21,96)	5,14 (0,90)	k. A.	80,68 (22,50)	6,31 (0,93)	-1,18 [-3,56; 1,20]; 0,332
Rollenfunktion	k. A.	70,98 (33,22)	15,60 (1,21)	k. A.	72,06 (31,61)	15,85 (1,26)	-0,26 [-3,50; 2,98]; 0,876
emotionale Funktion	k. A.	76,81 (21,56)	10,35 (0,95)	k. A.	74,92 (21,84)	12,45 (1,00)	-2,10 [-4,67; 0,47]; 0,110
kognitive Funktion	k. A.	85,34 (20,04)	0,50 (0,95)	k. A.	86,80 (17,67)	1,75 (1,00)	-1,25 [-3,84; 1,34]; 0,345
soziale Funktion	k. A.	74,58 (28,63)	14,07 (1,10)	k. A.	74,30 (27,70)	16,43 (1,16)	-2,35 [-5,30; 0,59]; 0,117

Nebenwirkungen^m

Endpunkt	Pola + R-CHP		R-CHOP		Pola + R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	495	– 485 (98,0)	498	– 491 (98,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	495	– 170 (34,3)	498	– 155 (31,1)	1,10 [0,92; 1,32]; 0,292
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	495	– 310 (62,6)	498	– 302 (60,6)	1,03 [0,94; 1,14]; 0,542
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	495	– 30 (6,1)	498	– 30 (6,0)	1,01 [0,62; 1,64]; > 0,999
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Periphere Neuropathie	Auswertungen nicht geeignet ⁿ				
infusionsbedingte Reaktionen	Auswertung nicht geeignet ^o				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^p)	495	– 76 (15,4)	498	– 66 (13,3)	1,16 [0,85; 1,57]; 0,530

Endpunkt	Pola + R-CHP		R-CHOP		Pola + R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
weitere spezifische UEs					
Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^p)	495	– 64 (12,9)	498	– 38 (7,6)	1,69 [1,16; 2,48]; 0,006
Diarrhö (PT, schwere UEs ^p)	495	– 18 (3,6)	498	– 8 (1,6)	2,26 [0,99; 5,16]; 0,047
<p>a. Berechnungen des IQWiG: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés/ Silva Mato. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>b. HR und KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IPI (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden) und geografischer Region (USA, Westeuropa, Kanada und Australien vs. Asien vs. Rest der Welt). p-Wert aus Log-Rank-Test.</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem qualifizierenden Ereignis für das EFS. Die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.</p> <p>d. Da für die Einzelkomponenten jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse für das EFS angegeben sind, wird auf die Darstellung von Effektschätzern zu den Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>e. Im Interventions- vs. Vergleichsarm gehen jeweils mindestens 441 (88,2 %) vs. 442 (88,4 %) Patientinnen und Patienten in die Effektschätzung ein, die Werte zu Studienbeginn basieren auf anderen Patientenzahlen.</p> <p>f. MMRM-Auswertung der ITT-Population adjustiert bezüglich des Werts zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktoren (IPI [2 vs. 3–5], Bulky Disease [vorhanden vs. nicht vorhanden] und geografische Region [USA, Westeuropa, Kanada und Australien vs. Asien vs. Rest der Welt]).</p> <p>g. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>h. Gemäß Angabe des pharmazeutischen Unternehmers bedeuten höhere (zunehmende) Werte bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 60).</p> <p>i. Gemäß Angabe des pharmazeutischen Unternehmers bedeuten niedrigere (abnehmende) Werte bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 44).</p> <p>j. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>k. HR und KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IPI (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden) und geografischer Region (USA, Westeuropa, Kanada und Australien vs. Asien vs. Rest der Welt). p-Wert aus Log-Rank-Test.</p>					

- l. operationalisiert als Zeit bis zum ersten Auftreten oder ersten Wiederauftreten von mindestens einem B-Symptom (über eCRF erhobene Symptome: unerklärbares Fieber > 38°C, Nachtschweiß mit Wechsel der Wäsche, unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % in den letzten 6 Monaten); es liegen keine Angaben dazu vor, zu welchen Anteilen die Symptome eingehen
- m. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis jeglicher Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie auftraten, je nachdem was früher eintritt
- n. keine Berücksichtigung der bevorzugten Begriffe (PT) muskuläre Schwäche und Gangstörung.
- o. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen im Dossier zwar keine geeigneten Auswertungen vor, die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs abgebildet.
- p. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

CR = vollständiges Ansprechen; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); eCRF = elektronischer Erhebungsbogen; EFS = ereignisfreies Überleben; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT/GOG-NtxS = Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity Subscale; FACT-LymS = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FU = Follow-up; HR = Hazard Ratio; IPI = Internationaler Prognostischer Index; ITT = Intention to treat; k. A.= keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD= Mittelwertdifferenz; MMRM= gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW= Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; R-CHOP = Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP = Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

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

circa 5640 bis 6270 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Polivy (Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Polatuzumab Vedotin	64 070,34 €
in Kombination mit Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison + Rituximab (R-CHP)	
Cyclophosphamid	192,21 €
Doxorubicin	1 658,28 €
Prednison	81,82 €
Rituximab	21 709,80 €
Gesamt	87 712,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP)	
Cyclophosphamid	287,35 €
Doxorubicin	2 211,04 €
Prednison	91,67 €
Rituximab	21 709,80 €
Vincristin	275,28 €
Gesamt	24 575,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Polatumumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8	800 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8	800 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8	800 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8	800 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	8	800 €

	parenteralen Zubereitung				
--	-----------------------------	--	--	--	--

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 07.08.2024 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 31. Mai 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP))

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1013)

Modul 1

(PDF 633,30 kB)

Modul 2

(PDF 549,25 kB)

Modul 3A

(PDF 1,17 MB)

Modul 4A

(PDF 3,21 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(PDF 36,03 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1040/>

02.04.2024 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,54 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Polatuzumab Vedotin (Polivy)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und CHP:

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP)

Stand der Information: Dezember 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,21 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,14 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Polatuzumab Vedotin - 2024-01-01-D-1013*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Mai 2024 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Polatuzumab Vedotin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	22.04.2024
Novartis Pharma GmbH	22.04.2024
Gilead Sciences GmbH	23.04.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2024
DGHO, GLA	24.04.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Stuwe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Eggebrecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Ladinek	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Martin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Fr. König	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Merker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, GLA						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Chapuy	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Lenz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	22. April 2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin / POLIVY 1L DLBCL (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1013)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlung von erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (1L DLBCL) folgt einem kurativen Ansatz. Der seit 20 Jahren etablierte Standard R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) erfüllt dieses Ziel nur für etwa 60 % der Patienten. Dies bedeutet, dass in der Erstlinie 40 % der Patienten nicht geheilt werden können.</p> <p>Für diese Patienten besteht eine schlechte Prognose. Ihre Chance auf Heilung sinkt deutlich, wenn die kurative Primärtherapie scheitert. In der randomisiert, kontrollierten Studie POLARIX konnte nun erstmals gezeigt werden, dass mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) eine wirksamere Therapie als R-CHOP bei vergleichbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung steht.</p> <p>Pola+R-CHP verringert das Risiko des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes statistisch signifikant um ein Fünftel und das Risiko des Auftretens von Rezidiven statistisch signifikant um ein Drittel. Pola+R-CHP ist damit die beste kurative Primärtherapie und stellt einen großen Fortschritt in der Erstlinienbehandlung des DLBCL dar.</p> <p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung</i></p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inhaltsverzeichnis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung • Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen <ol style="list-style-type: none"> 1. Ad Endpunkt “Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS)”: der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation wird anerkannt 2. Ad Endpunkte “Aufreten von Rezidiven (DFS)” und “Progressionsfreies Überleben (PFS)”: die Ergebnisse für beide Endpunkte werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt und der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation wird anerkannt 3. Ad patientenberichtete Endpunkte: die eingereichten Responder- und MMRM-Analysen werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt und zeigen, dass keine bewertungsrelevanten Unterschiede vorliegen 4. Ad Sicherheitsendpunkte: die Ergebnisse müssen in der Gesamtheit aller Sicherheitsendpunkte bewertet werden 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und zeigen, dass keine bewertungsrelevanten Unterschiede vorliegen</p> <p>5. Ad Operationalisierung “Spezifische UE”: die “UE von speziellem Interesse (AESI)” und die “Ausgewählten UE (selected AE)” werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt und bestätigen, dass keine bewertungsrelevanten Unterschiede vorliegen</p> <p>6. Ad Verzerrungspotenzial: die Studie POLARIX hat ein niedriges Verzerrungspotenzial und weist eine hohe Ergebnissicherheit auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Anhang 1:</u> Operationalisierung der “UE von speziellem Interesse (AESI)” und “Ausgewählte UE (selected AE)” • <u>Anhang 2:</u> Operationalisierung der “UE von besonderem Interesse (AEPI)” aus dem Studienbericht • <u>Anhang 3:</u> Abbildung der im Protokoll definierten “UE von speziellen Interesse (AESI)” und “ausgewählten UE (selected AE)” in den im Studienbericht dargestellten “UE von besonderem Interesse (AEPI)” • <u>Anhang 4:</u> Ergebnisse der “UE von besonderem Interesse (AEPI)” aus dem Studienbericht für die Gesamtpopulation (POLARIX, N=1000, Datenschnitt Juni 2022) 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Anhang 5</u>: Ergebnisse für "EFS-Rate zu Monat 24", "Rate der kompletten Remission zu Monat 24" und "B-Symptome" (POLARIX, N=1000, Datenschnitt Juni 2022) • Anlagenverzeichnis 	
	Zusammenfassung	
	<ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt "Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS)" zeigt, dass für Pola+R-CHP bei allen Patienten mit 1L DLBCL ein Zusatznutzen besteht. • Die Endpunkte "Auftreten von Rezidiven (DFS)" und "Progressionsfreies Überleben (PFS)" bestätigen, dass für Pola+R-CHP bei allen Patienten mit 1L DLBCL ein Zusatznutzen besteht. • Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet und zeigen, dass eine Vergleichbarkeit zwischen den Armen vorliegt. • Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten zeigen, dass Pola+R-CHP insgesamt gut verträglich ist und keine bewertungsrelevanten Unterschiede gegenüber R-CHOP vorliegen. 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> Die Studie POLARIX hat ein niedriges Verzerrungspotenzial und weist eine hohe Ergebnissicherheit auf. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. 	Die Zusammenfassung wurde zur Kenntnis genommen. Eine detaillierte Auseinandersetzung erfolgt entsprechend zu den einzelnen Anmerkungen.
	Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen	
S. 12, 51, 54, 57	<p>1) Ad Endpunkt <u>“Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS)”</u>: der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation wird anerkannt</p> <p>Die Erstlinientherapie des DLBCL erfolgt mit kurativer Intention. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist von entscheidender Bedeutung für die Patienten. Der Endpunkt <u>“Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS-EOT, <i>event-free-survival end-of-treatment</i>)”</u> ist deshalb ein akzeptierter, patientenrelevanter Endpunkt. Der Endpunkt misst, ob der kurative Therapieansatz sicher gescheitert ist.</p> <p>Neben der Tatsache des Scheiterns ist die Zeit bis zum Scheitern für Patienten von außerordentlicher Bedeutung. Jeder Tag im Zustand der potenziellen Heilung ist für Patienten ein Gewinn. Das Scheitern der potenziell kurativen Primärtherapie stellt für einen Patienten eine schwere psychische Belastung dar - die sich anschließenden Folgetherapien eine schwere körperliche Belastung. Deshalb stellt</p>	<p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes EFS davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu verschiedenen präspezifizierten Operationalisierungen des Endpunktes EFS sowie zu der <i>post hoc</i> definierten Operationalisierung des EFS end-of-treatment (EFS-EOT) vor. Das EFS-EOT war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tod jeglicher Ursache

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die präspezifizierte Time-to-Event-Analyse (TTE) die relevante Analyse für die Bewertung dieses Endpunktes dar.</p> <p>Der Endpunkt "Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS-EOT-TTE)" zeigt für die Gesamtpopulation (ITT) einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil für Pola+R-CHP. Dieser Vorteil zeigt sich auch in der präspezifizierten Operationalisierung EFS-EFF-TTE (<i>event-free-survival efficacy</i>, siehe Tabelle 1). Mit dieser Stellungnahme reichen wir die Daten zur Nachbeobachtungszeit für die Operationalisierungen EFS-EOT und EFS-EFF ein (siehe Anlage 1).</p> <p>Das IQWiG merkt in seinem Bericht eine Effektmodifikation für den Faktor Geschlecht an und leitet einen Zusatznutzen anhand der Subgruppenergebnisse nur für Männer ab. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede hinsichtlich prognostischer Marker zu untersuchen. Die aufgetretene Effektmodifikation kann als Hypothese für weitere wissenschaftliche Untersuchungen fungieren, reicht jedoch nicht aus, um darauf basierend unterschiedliche Therapieentscheidungen und unterschiedliche Zusatznutzen abzuleiten. Nur die ITT-Population liefert belastbare Ergebnisse. Hier zeigt der patientenrelevante Endpunkt EFS-EOT-TTE einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil für Pola+R-CHP. Daher hat die Ableitung des Zusatznutzens für die Patienten auf der Gesamtpopulation zu erfolgen. Die beschriebene Effektmodifikation für den Faktor Geschlecht findet sich nicht in den</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progress oder Rezidiv • Nichterreichen einer kompletten Remission (CR) zum Behandlungsende. <p>Die prüfärztliche Beurteilung des Ansprechens der Therapie erfolgte anhand von klinischen Untersuchungen und mittels bildgebendem Verfahren (PET/CT- und / oder CT [mit Kontrastmittel]-Aufnahmen) unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome. Die Operationalisierung des EFS-EOT ist geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und wird daher für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt EFS-EOT zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP. Das mediane EFS-EOT war sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm der Studie POLARIX zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 15. Juni 2022 noch nicht erreicht. Der statistisch signifikante Unterschied basiert auf einer Hazard Ratio (HR) von 0,80, einer oberen 95%-Konfidenzintervallgrenze von 0,98 und einem p-Wert von 0,030, was eine nur geringe Größe des Effektes anzeigt. Dieser Effekt spiegelte sich nicht in der Ereignisrate wider, für die sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>									
	<p>Wirksamkeitsendpunkten "Aufreten von Rezidiven (DFS)" und "Progressionsfreies Überleben (PFS)".</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für EFS</p> <table border="1" data-bbox="291 699 1176 1026"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>HR [95 %-KI]</th> <th>Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EOT-TTE</td> <td>0,80 [0,65 ; 0,98]</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EFF-TTE</td> <td>0,78 [0,62 ; 0,98]</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung 1): In der Nutzenbewertung wird der beträchtliche Zusatznutzen für den Endpunkt "Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS-EOT-TTE)" für die Gesamtpopulation berücksichtigt.</p>	Endpunkt	HR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EOT-TTE	0,80 [0,65 ; 0,98]	Beträchtlich	Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EFF-TTE	0,78 [0,62 ; 0,98]	Beträchtlich	<p>In der Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht zeigte sich sowohl für die Ereignisrate als auch für das EFS-EOT eine Effektmodifikation. Dabei zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Pola + R-CHP für Männer und kein statistisch signifikanter Unterschied für Frauen. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie POLARIX wird diese Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.</p> <p>Es ergeben sich Unsicherheiten aus der in der Studie POLARIX engmaschig durchgeführten Nachbeobachtung mittels PET-CT- bzw. CT-Untersuchungen bei allen Studienteilnehmenden. Diese erfolgte auch für asymptomatische Personen alle 6 Monate für 2 Jahre und anschließend alle 12 Monate für die folgenden Jahre. Dieses Vorgehen weicht laut Aussage der klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung von der klinischen Praxis ab. Vor dem Hintergrund hoher Falschpositiv-Raten von PET-CT- bzw. CT-Untersuchungen geht der G-BA von einer Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt EFS auf den deutschen Versorgungskontext aus.</p>
Endpunkt	HR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens									
Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EOT-TTE	0,80 [0,65 ; 0,98]	Beträchtlich									
Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EFF-TTE	0,78 [0,62 ; 0,98]	Beträchtlich									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtbetrachtung wird der vorliegende statistisch signifikante Unterschied im EFS-EOT aufgrund der geringen Größe des Effektes in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP in Bezug auf ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz feststellen zu können.
S. 35	<p>2) <u>Ad Endpunkte "Auftreten von Rezidiven (DFS)" und "Progressionsfreies Überleben (PFS)": die Ergebnisse für beide Endpunkte werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt und der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation wird anerkannt</u></p> <p>Nachfolgend werden die Anmerkungen zu den beiden Endpunkten dargestellt.</p> <p>2a) Berücksichtigung des Endpunktes "Auftreten von Rezidiven (DFS)"</p> <p>In der IQWiG-Bewertung werden die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunktes "Auftreten von Rezidiven" nicht berücksichtigt. Die Patientenrelevanz des Endpunktes "Auftreten von Rezidiven" wurde in der G-BA-Nutzenbewertung von Polatumab-Vedotin von 2022 bestätigt. Die in der G-BA-Nutzenbewertung festgestellte Unsicherheit bezüglich der Operationalisierung wurde im Dossier durch die Vorlage der post-</p>	<p>Für den Endpunkt Rezidive hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Auswertungen zur <i>post hoc</i> definierten Operationalisierung des Krankheitsfreien Überlebens end-of-treatment (DFS-EOT) vorgelegt.</p> <p>Das DFS-EOT war definiert als Zeit von einer dokumentierten kompletten Remission (CR) zum Behandlungsende, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT-und/oder CT (mit Kontrastmittel) -Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.</p> <p>In die Auswertungen zum DFS-EOT gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die zum Abschluss der Therapie im Interventions- bzw. Vergleichsarm eine CR erzielt haben. Dies sind 381 von 500 (76 %)</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hoc definierten Operationalisierung DFS-EOT (<i>disease-free-survival end-of-treatment</i>) adressiert.</p> <p>Bei dieser Operationalisierung werden nur Patienten berücksichtigt, die zum Behandlungsende (EOT) eine komplette Remission (CR, <i>complete remission</i>) aufweisen. Das DFS-EOT-TTE ist definiert als die Zeit von einer dokumentierten CR zum Behandlungsende bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jedweder Ursache. Der Endpunkt misst, wie lange ein Patient frei von der Krankheit ist.</p> <p>Der Endpunkt "Auftreten von Rezidiven (DFS-EOT-TTE)" zeigt für die Gesamtpopulation (ITT) einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil für Pola+R-CHP. Dieser Vorteil zeigt sich auch in der präspezifisierten Operationalisierung DFS-1stCR (<i>DFS from first CR</i>, siehe Tabelle 2). Mit dieser Stellungnahme reichen wir die Daten zur Nachbeobachtungszeit für die Operationalisierung DFS-EOT ein (siehe Anlage 1).</p> <p>2b) Berücksichtigung des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben (PFS)"</p> <p>Das IQWiG zieht die Ergebnisse zum Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Das progressionsfreie Überleben ist ein etablierter, patientenrelevanter Endpunkt, der die für den Patienten im Krankheitsverlauf wichtigen Ereignisse Progression, Rezidiv und Tod berücksichtigt.</p>	<p>vs. 364 von 500 (73 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm.</p> <p>Somit handelt es sich um eine gegenüber der ITT-Population durch die Studienbehandlung selektierte Auswertungspopulation, was mit einem Bruch der Randomisierung einhergeht.</p> <p>Das DFS-EOT ist somit für die Nutzenbewertung von Polatumab Vedotin nicht geeignet. Das Auftreten von Rezidiven wird über die Operationalisierung des Endpunktes EFS-EOT (Scheitern des kurativen Therapieansatzes) abgebildet.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLARIX operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des PFS durch das ärztliche Prüfpersonal basierte auf PET-CT und/oder CT (mit</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>															
	<p>In der Therapie des DLBCL bedeutet das Erleiden eines Progresses oder eines Rezidivs für die Patienten den sofortigen Beginn einer neuen Therapie. Die Ergebnisse zeigen, dass weniger Patienten unter Pola+R-CHP einen Progress oder ein Rezidiv erleiden. Dieser Vorteil von Pola+R-CHP impliziert eine Verringerung der Anzahl an Patienten mit Folgetherapien und somit auch eine geringere Therapiebelastung für diese Patienten im weiteren Krankheitsverlauf.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für EFS, DFS und PFS</p> <table border="1" data-bbox="291 874 1171 1375"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>HR [95 %-KI]</th> <th>Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EOT-TTE</td> <td>0,80 [0,65 ; 0,98]</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EFF-TTE</td> <td>0,78 [0,62 ; 0,98]</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Auftreten von Rezidiven DFS-EOT-TTE</td> <td>0,67 [0,48; 0,95]</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Auftreten von Rezidiven DFS-1stCR-TTE</td> <td>0,73 [0,54; 0,97]</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	HR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EOT-TTE	0,80 [0,65 ; 0,98]	Beträchtlich	Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EFF-TTE	0,78 [0,62 ; 0,98]	Beträchtlich	Auftreten von Rezidiven DFS-EOT-TTE	0,67 [0,48; 0,95]	Beträchtlich	Auftreten von Rezidiven DFS-1stCR-TTE	0,73 [0,54; 0,97]	Beträchtlich	<p>Kontrastmittel)- Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.</p> <p>Das PFS war für Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Es handelt sich bei dem Endpunkt um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Endpunktkomponenten Krankheitsprogression und Rezidiv gehen, neben weiteren Endpunktkomponenten, in den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein.</p> <p>Vor dem Hintergrund des hier vorliegenden kurativen Therapieansatzes wird die Aussagekraft des PFS in der vorliegenden Operationalisierung, auch gegenüber dem Endpunkt EFS, für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt PFS wird für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht herangezogen.</p>
Endpunkt	HR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens															
Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EOT-TTE	0,80 [0,65 ; 0,98]	Beträchtlich															
Scheitern des kurativen Therapieansatzes EFS-EFF-TTE	0,78 [0,62 ; 0,98]	Beträchtlich															
Auftreten von Rezidiven DFS-EOT-TTE	0,67 [0,48; 0,95]	Beträchtlich															
Auftreten von Rezidiven DFS-1stCR-TTE	0,73 [0,54; 0,97]	Beträchtlich															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Progressionsfreies Überleben PFS-TTE</td> <td style="width: 20%;">0,76 [0,60; 0,95]</td> <td style="width: 50%;">Beträchtlich</td> </tr> </table> <p>Der Endpunkt “Progressionsfreies Überleben (PFS-TTE)” zeigt für die Gesamtpopulation (ITT) einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil für Pola+R-CHP (siehe Tabelle 2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung 2a): In der Nutzenbewertung wird der beträchtliche Zusatznutzen für den Endpunkt “Aufreten von Rezidiven (DFS-EOT-TTE)” für die Gesamtpopulation berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung 2b): In der Nutzenbewertung wird der beträchtliche Zusatznutzen für den Endpunkt “Progressionsfreies Überleben (PFS-TTE)” für die Gesamtpopulation berücksichtigt.</p>	Progressionsfreies Überleben PFS-TTE	0,76 [0,60; 0,95]	Beträchtlich	Die Endpunkte DFS-EOT und PFS werden aus den oben genannten Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.	
Progressionsfreies Überleben PFS-TTE	0,76 [0,60; 0,95]	Beträchtlich				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12, 38f., 47, 54	<p>3) Ad <u>patientenberichtete Endpunkte</u>: die eingereichten Responder- und MMRM-Analysen werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt und zeigen, dass keine bewertungsrelevanten Unterschiede vorliegen</p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Dossier sowohl Responderanalysen als auch MMRM-Analysen eingereicht. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung keine der eingereichten Analysen.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Responderanalysen beziehen sich auf die beiden Zeitpunkte „Behandlungsende“ und „24 Monate nach Behandlungsende“. Aus Sicht des IQWiG liegt beim Zeitpunkt „24 Monate nach Behandlungsende“ eine zu geringe Rücklaufquote vor bezogen auf die ITT-Population. Beschränkt man sich auf die Patienten, bei denen die entsprechende Visite stattgefunden hat, so liegen die Rücklaufquoten in beiden Armen beim EORTC-QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-Ntx und EQ-5D-VAS bei über 80%. Somit sind beide dargestellten Zeitpunkte interpretierbar.</p> <p>Bei den MMRM-Analysen wurden wie schon im Orphan-Dossier zu Polatuzumab-Vedotin die Faktoren „Treatment“, „Visit“, „Treatment-by-visit interaction“ und „Baseline value“ im Modell berücksichtigt, was dem Vorgehen aus dem Studienbericht</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entspricht. Zusätzlich wurde nach den drei präspezifizierten Stratifikationsvariablen „IPI“, „Bulky Disease“ und „Region“ adjustiert. Laut IQWiG fehlt die Angabe der Patientenzahlen, die in die jeweilige Effektschätzung einfließen. Die Anzahl der Patienten entspricht den in den vorliegenden Outputs angegebenen Patientenzahlen mit Baseline-Wert und einem Wert zur entsprechenden Visite.</p> <p>Um eine bessere Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden die MMRM-Analysen um die Berechnung von standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges' g) ergänzt und der Stellungnahme beigefügt (siehe Anlage 1). Bei keinem dieser patientenberichteten Endpunkte und keinem Zeitpunkt gibt es dabei Unterschiede, die über der vom IQWiG angesetzten Irrelevanzschwelle von 0,2 liegen. Wie schon bei den Responderanalysen ist somit bei den patientenberichteten Endpunkten kein bewertungsrelevanter Unterschied festzustellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung 3):</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet und zeigen eine Vergleichbarkeit zwischen den Armen.</p>	<p>Die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichten MMRM-Analysen wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Es zeigte sich für keinen der Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin relevanter Unterschied.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
S. 13, 48, 52, 55, 57	<p>4) <u>Ad Sicherheitsendpunkte:</u> die Ergebnisse müssen in der Gesamtheit aller Sicherheitsendpunkte bewertet werden und zeigen, dass keine bewertungsrelevanten Unterschiede vorliegen</p> <p>Die im Dossier dargestellten Daten zur Verträglichkeit zeigen in der Gesamtschau ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen den beiden Studienarmen (Pola+R-CHP-Arm und R-CHOP-Arm), bei einem konsistenten signifikanten Vorteil in den patientenrelevanten Endpunkten "Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS)", "Aufreten von Rezidiven (DFS)" und "Progressionsfreies Überleben (PFS)". Es liegen in den Gesamtkategorien der Sicherheitsendpunkte "Alle UE (Unerwünschte Ereignisse)", "Schwere UE (UE ≥ Grad 3)", "Schwerwiegende UE (SUE)" und "UE, die zum Therapieabbruch führen", sowie für "UE von speziellem Interesse (AESI, <i>adverse events of special interest</i>)" und "Ausgewählte UE (<i>selected AE, adverse events</i>)" keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse für die allgemeine und spezifische Verträglichkeit</p> <table border="1" data-bbox="291 1228 1173 1380"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>p-Wert</th> <th>Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE (alle)</td> <td>0,4557</td> <td>Kein Hinweis auf</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	UE (alle)	0,4557	Kein Hinweis auf	
Endpunkt	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens						
UE (alle)	0,4557	Kein Hinweis auf						

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<table border="1" data-bbox="288 528 1173 970"> <tr> <td>Schwere UE (UE ≥ Grad 3)</td> <td>0,5205</td> <td rowspan="5" style="vertical-align: middle;">Unterschiede</td> </tr> <tr> <td>Schwerwiegende UE (SUE)</td> <td>0,2802</td> </tr> <tr> <td>UE, die zum Therapieabbruch führten</td> <td>0,9807</td> </tr> <tr> <td>UE von speziellem Interesse (AESI, Protokoll)</td> <td>Keine statistisch signifikanten Unterschiede</td> </tr> <tr> <td>Ausgewählte UE (selected AE, Protokoll)</td> <td>Keine statistisch signifikanten Unterschiede</td> </tr> </table> <p data-bbox="288 1042 1173 1246">Die vom IQWiG adressierten aufgetretenen Unterschiede bei einzelnen <i>Preferred terms</i> (PT) müssen im Kontext der kurativen Therapiesituation bewertet werden und rechtfertigen bei einem ausgeglichenen Verträglichkeitsprofil hinsichtlich der Gesamtkategorien nicht die Herabstufung des Zusatznutzens von Pola+R-CHP.</p> <p data-bbox="288 1270 1173 1337">Nachfolgend nehmen wir zu den vom IQWiG adressierten Ergebnissen auf PT-Ebene Stellung. Sie sind bekannte</p>				Schwere UE (UE ≥ Grad 3)	0,5205	Unterschiede	Schwerwiegende UE (SUE)	0,2802	UE, die zum Therapieabbruch führten	0,9807	UE von speziellem Interesse (AESI, Protokoll)	Keine statistisch signifikanten Unterschiede	Ausgewählte UE (selected AE, Protokoll)	Keine statistisch signifikanten Unterschiede
Schwere UE (UE ≥ Grad 3)	0,5205	Unterschiede												
Schwerwiegende UE (SUE)	0,2802													
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,9807													
UE von speziellem Interesse (AESI, Protokoll)	Keine statistisch signifikanten Unterschiede													
Ausgewählte UE (selected AE, Protokoll)	Keine statistisch signifikanten Unterschiede													

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen, die durch die Wirkweisen der beteiligten Substanzen begründet sind.</p> <p>4a) Febrile Neutropenie (schwere UE)</p> <p>4b) Diarrhö (schwere UE)</p> <p>Ad 4a) Febrile Neutropenie (schwere UE)</p> <p>Das IQWiG merkt in seinem Bericht einen signifikanten Unterschied im PT "Febrile Neutropenie" zwischen den Behandlungsarmen Pola+R-CHP und R-CHOP zuungunsten von Pola+R-CHP an und leitet davon einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für eine Behandlung mit Pola+R-CHP ab. Dieser vorliegende signifikante Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen wird im Folgenden in Kontext gesetzt.</p> <p>Neutropenien, inklusive febriler Neutropenien, sind bekannte Risiken zytotoxischer Therapien, die standardmäßig monitoriert werden und effektiv behandelbar sind. Infektionen als häufige Folge von Neutropenien treten im Pola+R-CHP Arm nicht signifikant häufiger auf als bei R-CHOP (kein signifikanter Unterschied bei den Infektionen in den Kategorien alle UE, schwere UE, schwerwiegende UE sowie UE, die zu einem Behandlungsabbruch führen).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Pola+R-CHP Arm zeigten sich 98,8% aller febrilen Neutropenien reversibel. Bei den angemerkt, signifikant häufiger auftretenden schweren Ereignissen waren bis auf eine Ausnahme alle Ereignisse reversibel. Aufgrund einer febrilen Neutropenie kam es zu keinem Behandlungsabbruch. Dies zeigt, dass febrile Neutropenien zwar als ernstzunehmendes Ereignis auftreten, sie aber aufgrund ihrer passageren Natur und guten klinischen Behandelbarkeit nicht zu einer Änderung der Therapie in einer kurativen Situation führen.</p> <p>4b) Diarrhö (schwere UE)</p> <p>Das IQWiG merkt in seinem Bericht einen signifikanten Unterschied im PT "Diarrhö" für schwere UE zwischen den Behandlungsarmen Pola+R-CHP und R-CHOP zuungunsten von Pola+R-CHP für Patienten mit einem IPI 3-5 an. Darauf basierend wird ein höherer Schaden mit dem Ausmaß erheblich für eine Behandlung mit Pola+R-CHP bei Patienten mit einem IPI 3-5 abgeleitet.</p> <p>Für die Gesamtpopulation zeigt sich im PT "Diarrhö" kein signifikanter Unterschied bei den schweren UE (UE ≥ Grad 3; Pola+R-CHP-Arm vs. R-CHOP-Arm: 3,6% vs. 1,6%, RR=2,26; 95 %-KI [0,99; 5,16]; p=0,0518). Eine Aufteilung der Gesamtpopulation nach der Subgruppe IPI erscheint zudem nicht angemessen, da auch ein Kausalzusammenhang zwischen IPI und Diarrhöen nicht bekannt ist.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Bewertung der Verträglichkeit sollte demnach auf Basis der Gesamtpopulation erfolgen.</p> <p>Darüber hinaus sind Diarrhöen bekannte und weit verbreitete Nebenwirkungen vieler zytotoxischer Therapien. Während ihres Auftretens sind sie für Patienten belastend. Jedoch helfen effektive und gemäß Leitlinien standardisiert angewandte Therapiestrategien, ihnen zu begegnen und sie zu kontrollieren.</p> <p>Alle schweren (UE ≥ Grad 3) aufgetretenen Ereignisse waren Grad 3. Nur zwei Ereignisse zeigten sich im Pola+R-CHP-Arm nicht reversibel. Aufgrund einer Diarrhö kam es zu keinem Behandlungsabbruch. All dies zeigt, dass Diarrhöen zwar für den Patienten belastend sind, sie aber aufgrund ihrer überwiegend passageren Natur und guten klinischen Kontrollierbarkeit als tolerabel eingeschätzt werden.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Trotz des Vorliegens zweier signifikanter Unterschiede in den PTs "Febrile Neutropenie" und "Diarrhö" ist im Kontext einer kurativen Therapiesituation mit konsistenten signifikanten Vorteilen in den patientenrelevanten Endpunkten "Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS)", "Auftreten von Rezidiven (DFS)" und "Progressionsfreies Überleben (PFS)" keine Herabstufung des Zusatznutzens der Therapie mit Pola+R-CHP ableitbar.</p>	<p>Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von UE, schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE oder bei Therapieabbrüchen wegen UE.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies wird untermauert von der langjährigen klinischen Erfahrung mit Pola+R-CHP, die seine gute Verträglichkeit belegt und bestätigt sich auch in den Gesamtkategorien der vorliegenden Studie POLARIX, die sowohl in der generellen als auch in der spezifischen Verträglichkeit keine signifikanten Unterschiede zu einer Behandlung mit R-CHOP zeigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Kontext einer kurativen Therapiesituation und der Gesamtschau der vergleichbaren Ergebnisse zur Verträglichkeit zeigen sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Pola+R-CHP und R-CHOP.</p>	<p>Im Detail zeigten sich für die spezifischen UE „febrile Neutropenie“ (PT, schwere UE) und „Diarrhö“ (PT, schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pola + R-CHP. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation im Endpunkt „Diarrhö“ durch das Merkmal IPI-Score. Für Patientinnen und Patienten mit einem IPI-Score von 3 – 5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pola + R-CHP, während sich für Patientinnen und Patienten mit einem IPI-Score von 1 – 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.</p> <p>Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen kein Vorteil oder Nachteil von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP ableiten.</p>
S. 13, 39f., 48,	<p>5) Ad Operationalisierung “Spezifische UE”: die “UE von speziellem Interesse (AESI)” und die “Ausgewählten UE (selected AE)” werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt und bestätigt, dass keine bewertungsrelevanten Unterschiede vorliegen</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Bewertung an, dass unklar sei, auf welcher Operationalisierung die im Modul 4A berichteten “UE von speziellem Interesse (AESI)” und “Ausgewählte UE (selected AE)” basieren. Die im Dossier dargestellten “UE von speziellem Interesse (AESI)” und “Ausgewählte UE (selected AE)” beziehen sich nach</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgabe der Modulvorlage auf die im Studienprotokoll präspezifizierten Ereignisse. Ihre Operationalisierung wird im Anhang dargestellt (siehe Anhang 1).</p> <p>Die bereits im Dossier gezeigten Auswertungen der "AESI" und "selected AE" zeigen keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Somit sind die im Dossier präsentierten Daten mit der beigelegten zusätzlichen Information zur Operationalisierung für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Darüber hinaus adressiert das IQWiG in seiner Bewertung die im Studienbericht präsentierten "UE von besonderem Interesse (AEPI)". Über die bereits oben dargestellten "AESI / selected AE" hinaus wurden zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienberichts weitergehende Analysen durchgeführt (siehe Anhang 2). Wie tabellarisch in Anhang 3 gezeigt wird, gehen alle "AESI / selected AE" in diesen umfassenderen "AEPI" auf. Bei keinem der im Studienbericht definierten 12 "AEPI" wurde ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen festgestellt, was das vergleichbare Sicherheitsprofil von Pola+R-CHP und R-CHOP unterstreicht (siehe Ergebnistabelle "AEPI" in Anhang 4). Die Ergebnisse zu den "AEPI", sofern sie nicht als "AESI" bzw. "selected AE" schon im Dossier dargestellt worden sind, reichen wir mit dieser Stellungnahme ein (siehe Anlage 1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die im Dossier dargestellten Daten zu den "UE von speziellem Interesse (AESI)" und "Ausgewählten UE (selected AE)" sind mit den in der Stellungnahme eingereichten Punkten zur Operationalisierung zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen und bestätigen, dass keine für die Bewertung relevanten Unterschiede zwischen Pola+R-CHP und R-CHOP vorliegen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Polatumab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>
<p>S. 10, 11, 25, 33 f</p>	<p>6) <u>Ad Verzerrungspotenzial:</u> die Studie POLARIX hat ein niedriges Verzerrungspotenzial und weist eine hohe Ergebnissicherheit auf</p> <p>In der Bewertung des IQWiG wird angemerkt, dass auf Grund des Nichtvorliegens bestimmter Analysen eine potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliege und deshalb das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie POLARIX als hoch einzustufen sei. Bei diesen Analysen handelt es sich um die Endpunkte "EFS-Rate zu Monat 24 (Operationalisierung EFS-ALL)", "Rate der kompletten Remission zu Monat 24" und "B-Symptome", die gemäß Statistischem Analyseplan außerhalb des Studienberichts berichtet werden sollten. Mit dieser Stellungnahme reichen wir diese Ergebnisse ein (siehe Anlage 1). Ergänzend reichen wir zusätzlich die Ergebnisse zum EQ-5D-5L ein (siehe Anlage 1).</p> <p>Für den Endpunkt "EFS-Rate zu Monat 24 (EFS-ALL-24)" zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pola+R-CHP. Für die Endpunkte</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>“Rate der kompletten Remission zu Monat 24 (CR-24)” und "B-Symptome" zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4 und 5 und Anhang 5).</p> <p>Gesamthaft kann festgehalten werden, dass die Studie POLARIX alle Kriterien einer niedrig verzerrten Studie erfüllt und keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung 6):</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie POLARIX wird als niedrig eingestuft. Die Studie POLARIX erlaubt die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit “Hinweis”.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
<p>Tabelle 4: Ergebnisse für EFS-ALL-24 und CR-24</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 632 651 703">Endpunkt</th> <th data-bbox="651 632 911 703">Pola+R-CHP</th> <th data-bbox="911 632 1167 703">R-CHOP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 703 651 879" rowspan="2">EFS-ALL^a-Rate zu Monat 24</td> <td data-bbox="651 703 911 791">Patienten ohne EFS-Ereignis: 69%</td> <td data-bbox="911 703 1167 791">Patienten ohne EFS-Ereignis: 62%</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="651 791 1167 879">p-Wert: 0,0188 Signifikanter Vorteil für Pola+R-CHP</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 879 651 1054" rowspan="2">Rate der kompletten Remission zu Monat 24</td> <td data-bbox="651 879 911 967">Patienten mit CR zu Monat 24: 50%</td> <td data-bbox="911 879 1167 967">Patienten mit CR zu Monat 24: 45%</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="651 967 1167 1054">p-Wert: 0,0803 Kein signifikanter Unterschied</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 1054 1167 1158">^a: EFS-ALL ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache oder (3) Initiierung einer Folgetherapie.</p>			Endpunkt	Pola+R-CHP	R-CHOP	EFS-ALL^a-Rate zu Monat 24	Patienten ohne EFS-Ereignis: 69%	Patienten ohne EFS-Ereignis: 62%	p-Wert: 0,0188 Signifikanter Vorteil für Pola+R-CHP		Rate der kompletten Remission zu Monat 24	Patienten mit CR zu Monat 24: 50%	Patienten mit CR zu Monat 24: 45%	p-Wert: 0,0803 Kein signifikanter Unterschied	
Endpunkt	Pola+R-CHP	R-CHOP													
EFS-ALL^a-Rate zu Monat 24	Patienten ohne EFS-Ereignis: 69%	Patienten ohne EFS-Ereignis: 62%													
	p-Wert: 0,0188 Signifikanter Vorteil für Pola+R-CHP														
Rate der kompletten Remission zu Monat 24	Patienten mit CR zu Monat 24: 50%	Patienten mit CR zu Monat 24: 45%													
	p-Wert: 0,0803 Kein signifikanter Unterschied														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Tabelle 5: Ergebnisse für B-Symptome</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">B-Symptome</th> <th>HR [95%-KI] p-Wert</th> <th>Bewertung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Zeit bis zum ersten Auftreten oder ersten Wiederauftreten von B-Symptomen</td> <td>basierend auf FACT-LymS</td> <td>0,96 [0,81; 1,15] 0,67</td> <td rowspan="4">Kein signifikanter Unterschied</td> </tr> <tr> <td>basierend auf eCRF^a</td> <td>1,15 [0,81; 1,63] 0,43</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zeit bis zur Abwesenheit von B-Symptomen</td> <td>basierend auf FACT-LymS</td> <td>0,91 [0,77; 1,08] 0,29</td> </tr> <tr> <td>basierend auf eCRF</td> <td>1,04 [0,81; 1,35] 0,74</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a: eCRF: electronic case report form</p>		B-Symptome		HR [95%-KI] p-Wert	Bewertung	Zeit bis zum ersten Auftreten oder ersten Wiederauftreten von B-Symptomen	basierend auf FACT-LymS	0,96 [0,81; 1,15] 0,67	Kein signifikanter Unterschied	basierend auf eCRF ^a	1,15 [0,81; 1,63] 0,43	Zeit bis zur Abwesenheit von B-Symptomen	basierend auf FACT-LymS	0,91 [0,77; 1,08] 0,29	basierend auf eCRF	1,04 [0,81; 1,35] 0,74	
B-Symptome		HR [95%-KI] p-Wert	Bewertung														
Zeit bis zum ersten Auftreten oder ersten Wiederauftreten von B-Symptomen	basierend auf FACT-LymS	0,96 [0,81; 1,15] 0,67	Kein signifikanter Unterschied														
	basierend auf eCRF ^a	1,15 [0,81; 1,63] 0,43															
Zeit bis zur Abwesenheit von B-Symptomen	basierend auf FACT-LymS	0,91 [0,77; 1,08] 0,29															
	basierend auf eCRF	1,04 [0,81; 1,35] 0,74															

Anhang 1: Operationalisierung der “UE von speziellem Interesse (AESI)” und “Ausgewählte UE (selected AE)”

UE von speziellem Interesse (AESI)	Operationalisierung
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (drug-induced liver injury, DILI), definiert als Hy’s Law	Hy’s law records meet one of the following criteria: <ol style="list-style-type: none"> 1. AST or ALT > 3*ULN starting within 14 days following total bilirubin >2*ULN 2. AST or ALT > 3*ULN combined with a treatment emergent adverse event indicating clinical jaundice
Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspected transmission of an infectious agent via product [PT code 10072754] 2. AEs indicating a suspected transmission of infectious agents via a medicinal product
Periphere Neuropathie ≥ Grad 2 (sensorisch und/oder motorisch)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ “Peripheral neuropathy [wide]” (20000034W) excluding PTs <ol style="list-style-type: none"> a. muscular weakness (PT code 10028372) and b. gait disturbance (PT code 10017577), ≥ grade 2
Infektionen ≥ Grad 3	<ol style="list-style-type: none"> 1. SOC “Infections and infestations” (10021881), ≥ grade 3
AE: Adverse Event; ALT: Alanine Aminotransferase; AST: Aspartate Aminotransferase; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; ULN: upper normal limits	

Ausgewählte UE (selected AE), jeweils alle Grade	Operationalisierung
Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie	Roche Standard AEGT “Neutropenia and associated complications”: <ol style="list-style-type: none"> 1. agranulocytosis (PT code 10001507) 2. febrile neutropenia (PT code 10016288) 3. Felty’s syndrome (PT code 10016386) 4. granulocyte count decreased (PT code 10018681) 5. granulocytopenia (PT code 10018687) 6. neutropenia (PT code 10029354) 7. neutrophil count decreased (PT code 10029366) 8. neutropenic sepsis (PT code 10049151) 9. idiopathic neutropenia (PT code 10051645)

	<ul style="list-style-type: none"> 10. neutrophil percentage decreased (PT code 10052223) 11. cyclic neutropenia (PT code 10053176) 12. autoimmune neutropenia (PT code 10055128) 13. band neutrophil count decreased (PT code 10057950) 14. band neutrophil percentage decreased (PT code 10059130) 15. neutropenic infection (PT code 10059482) 16. neutropenic colitis (PT code 10062959)
Periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch)	<ul style="list-style-type: none"> 1. SMQ "Peripheral neuropathy [wide]" (20000034W) excluding PTs <ul style="list-style-type: none"> a. muscular weakness (PT code 10028372) and b. gait disturbance (PT code 10017577)
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> 1. SOC "Infections and infestations" (10021881)
Hepatische Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> 1. SMQ "Liver related investigations, signs and symptoms [narrow]" (20000008N) 2. SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin [narrow]" (20000009N) 3. SMQ "Hepatitis, non-infectious [narrow]" (20000010N), and 4. SMQ "Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis, and other liver damage-related conditions [narrow]" (20000013N)
<p><u>Abkürzungen:</u> AE: Adverse Event; AEGT: Adverse Event Group Terms; SMQ: Standardised MedDRA Query; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>	

Anhang 2: Operationalisierung der “UE von besonderem Interesse (AEPI)” aus dem Studienbericht

AE of Particular Interest	Operationalisierung
Periphere Neuropathie (peripheral neuropathy)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ “Peripheral neuropathy [wide]” (20000034W) excluding PTs <ol style="list-style-type: none"> a. muscular weakness (PT code 10028372) and b. gait disturbance (PT code 10017577)
Neutropenie einschließlich febriler Neutropenie (neutropenia including febrile neutropenia)	<p>Roche Standard AEGT “Neutropenia and associated complications”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. agranulocytosis (PT code 10001507) 2. febrile neutropenia (PT code 10016288) 3. Felty’s syndrome (PT code 10016386) 4. granulocyte count decreased (PT code 10018681) 5. granulocytopenia (PT code 10018687) 6. neutropenia (PT code 10029354) 7. neutrophil count decreased (PT code 10029366) 8. neutropenic sepsis (PT code 10049151) 9. idiopathic neutropenia (PT code 10051645) 10. neutrophil percentage decreased (PT code 10052223) 11. cyclic neutropenia (PT code 10053176) 12. autoimmune neutropenia (PT code 10055128) 13. band neutrophil count decreased (PT code 10057950) 14. band neutrophil percentage decreased (PT code 10059130) 15. neutropenic infection (PT code 10059482) 16. neutropenic colitis (PT code 10062959)
Anämie (anemia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ “Haematopoietic erythropenia [wide]” (20000029W)
Thrombozytopenie (thrombocytopenia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ “Haematopoietic thrombocytopenia [narrow]” (20000031N)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (infections and infestations)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SOC “Infections and infestations” (10021881)
Hepatische Toxizität (hepatic toxicity)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ “Liver related investigations, signs and symptoms [narrow]” (20000008N)

	<ol style="list-style-type: none"> 2. SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin [narrow]" (20000009N) 3. SMQ "Hepatitis, non-infectious [narrow]" (20000010N) 4. SMQ "Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis, and other liver damage-related conditions [narrow]" (20000013N)
Sekundäre maligne Erkrankungen (carcinogenicity)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ "Malignant or unspecified tumours [narrow]" (20000091N) 2. SMQ "Myelodysplastic syndrome [narrow]" (20000217N)
Pulmonale Toxizität (pulmonary toxicity)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ "Interstitial lung disease [wide]" (20000042W)
Infusionsbedingte Reaktionen (infusion-related reaction)	<ol style="list-style-type: none"> 1. AEs suspected by the investigator to be caused by any study drug of the combination treatment (pola+R-CHP or R-CHOP) that occurred during infusion or within 24 hours after end of infusion
Tumorlysesyndrom (tumor lysis syndrome)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ "Tumour lysis syndrome [narrow]" (20000219N)
Herzrhythmusstörungen (cardiac arrhythmias)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ "Cardiac arrhythmia terms (including bradyarrhythmias and tachyarrhythmias) [narrow]" (20000050N)
Hyperglykämie (hyperglycemia)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SMQ "Hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus [narrow]" (20000041N)
<p><u>Abkürzungen:</u> AE: Adverse Event; AEGT: Adverse Event Group Terms; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class</p>	

Anhang 3: Abbildung der im Protokoll definierten “UE von speziellen Interesse (AESI)” und “ausgewählten UE (selected AE)” in den im Studienbericht dargestellten “UE von besonderem Interesse (AEPI)”

UE von speziellem Interesse (AESI) (gemäß Definition im Protokoll)	AEPI im Studienbericht, in dem das jeweilige AESI abgebildet ist
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (drug-induced liver injury, DILI), definiert als Hy’s Law	Hepatische Toxizität (hepatic toxicity)
Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (infections and infestations)
Periphere Neuropathie ≥ Grad 2 (sensorisch und/oder motorisch)	Periphere Neuropathie (peripheral neuropathy)
Infektionen ≥ Grad 3	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (infections and infestations)

Ausgewählte UE (selected AE), jeweils alle Grade (gemäß Definition im Protokoll)	AEPI im Studienbericht, in dem das jeweilige selected AE abgebildet ist
Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie	Neutropenie einschließlich febriler Neutropenie (neutropenia including febrile neutropenia)
Periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch)	Periphere Neuropathie (peripheral neuropathy)
Infektionen	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (infections and infestations)
Hepatische Toxizität	Hepatische Toxizität (hepatic toxicity)

Anhang 4: Ergebnisse der "UE von besonderem Interesse (AEPI)" aus dem Studienbericht für die Gesamtpopulation (POLARIX, N=1000, Datenschnitt Juni 2022)

Spezifische Verträglichkeit (AEPI)				
Datenschnitt 15. Juni 2022				
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
	Pola+R-CHP	R-CHOP	RR [95 % KI]	p-Wert^a
Periphere Neuropathie	249/495 (50,3)	259/498 (52,0)	0,97 [0,86; 1,09]	0,5911
Neutropenie einschließlich febriler Neutropenie	240/495 (48,5)	228/498 (45,8)	1,06 [0,93; 1,21]	0,3940
Anämie	165/495 (33,3)	150/498 (30,1)	1,11 [0,92; 1,33]	0,2772
Thrombozytopenie	89/495 (18,0)	86/498 (17,3)	1,04 [0,80; 1,36]	0,7689
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	237/495 (47,9)	218/498 (43,8)	1,09 [0,96; 1,25]	0,1949
Hepatische Toxizität	74/495 (14,9)	54/498 (10,8)	1,38 [0,99; 1,91]	0,0550
Sekundäre maligne Erkrankungen	4/495 (0,8)	5/498 (1,0)	0,80 [0,22; 2,98]	0,7451
Pulmonale Toxizität	9/495 (1,8)	13/498 (2,6)	0,70 [0,30; 1,61]	0,3991
Infusionsbedingte Reaktionen	69/495 (13,9)	83/498 (16,7)	0,84 [0,62; 1,12]	0,2337
Tumorlysesyndrom	2/495 (0,4)	4/498 (0,8)	0,50 [0,09; 2,73]	0,4263
Herzrhythmusstörungen	18/495 (3,6)	26/498 (5,2)	0,7 [0,39; 1,25]	0,2279
Hyperglykämie	45/495 (9,1)	36/498 (7,2)	1,26 [0,83; 1,91]	0,2851

^a: Der p-Wert bezieht sich auf den Wald-Test.
Abkürzungen: RR: Relatives Risiko Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola+R-CHP: Polatumumab in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
Quelle: Anlage 1

Anhang 5: Ergebnisse für “EFS-Rate zu Monat 24”, “Rate der kompletten Remission zu Monat 24” und B-Symptome (POLARIX, N=1000, Datenschnitt Juni 2022)

EFS-Rate zu Monat 24 und Rate der kompletten Remission (CR) zu Monat 24				
Datenschnitt 15. Juni 2022				
	Rate der Patienten ohne Ereignis zu Monat 24 [%]		Differenz der Raten [95 % KI]	p-Wert ^a
	Pola+R-CHP	R-CHOP		
EFS-ALL Rate zu Monat 24	69	61,81	7,19 [1,19; 13,19]	0,0188
	Rate der Patienten mit CR zu Monat 24 [%]		Differenz der Raten [95 % KI]	p-Wert ^b
CR Rate zu Monat 24	50,4	45,0	5,4 [-0,93; 11,67]	0,0803

^a: Der p-Wert bezieht sich auf dem z-Test.
^b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
Quelle: Anlage 1

B-Symptome Datenschnitt 15. Juni 2022						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert ^a
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP		
Zeit bis zum ersten Auftreten oder ersten Wiederauftreten (eCRF)	68/485 (14,0)	59/490 (12,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	1,15 [0,81; 1,63]	0,4321
Zeit bis zum ersten Auftreten oder ersten Wiederauftreten (FACT-Lym)	250/422 (59,2)	264/424 (62,3)	6,5 [5,5; 12,0]	10,5 [6,0; 12,0]	0,96 [0,81; 1,15]	0,6727
Zeit bis zur Abwesenheit (eCRF)	159/165 (96,4)	151/154 (98,1)	0,8 [0,8; 0,8]	0,8 [0,8; 0,8]	1,04 [0,81; 1,35]	0,7410
Zeit bis zur Abwesenheit (FACT-Lym)	307/353 (87,0)	288/328 (87,8)	2,8 [1,6; 2,9]	2,8 [1,6; 2,9]	0,91 [0,77; 1,08]	0,2922

^a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
Abkürzungen: eCRF: electronic case report form; HR: hazard ratio; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
Quelle: Anlage 1

Patientencharakteristika: B-Symptome		
Datenschnitt 15. Juni 2022		
	Patienten mit Ereignis	
	n/N (%)	
	Pola+R-CHP	R-CHOP
Mindestens ein B-Symptom zu Baseline (eCRF)	165/491 (33,6)	154/493 (31,2)
Fieber	33/491 (6,7)	29/493 (5,9)
Nachtschweiß	103/491 (21,0)	92/493 (18,7)
Gewichtsverlust	96/491 (19,6)	95/493 (19,3)
Mindestens ein B-Symptom zu Baseline (FACT-Lym)	353/468 (75,4)	328/464 (70,7)
Fieber	84/468 (17,9)	76/463 (16,4)
Nachtschweiß	233/469 (49,7)	222/464 (47,8)
Gewichtsverlust	269/466 (57,7)	236/464 (50,9)
Mindestens ein neues B-Symptom im Studienverlauf (eCRF)	49/326 (15,0)	34/339 (10,0)
Fieber	15/326 (4,6)	9/339 (2,7)
Nachtschweiß	31/326 (9,5)	21/339 (6,2)
Gewichtsverlust	16/326 (4,9)	18/339 (5,3)
Mindestens ein neues B-Symptom im Studienverlauf (FACT-Lym)	85/115 (73,9)	93/136 (68,4)
Fieber	18/115 (15,7)	19/136 (14,0)
Nachtschweiß	45/115 (39,1)	53/136 (39,0)
Gewichtsverlust	65/115 (56,5)	69/136 (50,7)

Abkürzungen: eCRF: electronic case report form; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison

Quelle: Anlage 1

Anlagenverzeichnis

1. Anlage 1 – Daten zur Stellungnahme

5.2 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	22. April 2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/Polivy
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 01.01.2024 hat auf Grundlage des von der Roche Pharma AG eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Polatuzumab Vedotin (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges [DLBCL]) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.04.2024 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1751) zur Dossierbewertung von Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt Wirkstoffe im Indikationsgebiet und ist daher ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 Verfo G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

Berücksichtigung der Endpunkte *Auftreten von Rezidiven und PFS*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung der Endpunkte <i>PFS</i> und <i>Auftreten von Rezidiven</i></p> <p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde am 02. April 2024 die Nutzenbewertung des IQWiG zu Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) veröffentlicht.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung berücksichtigt das IQWiG bei den Morbiditätsendpunkten das <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (über EFS-EOT)</i>, den <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)</i>, die <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subskala (FACT-LymS)</i>, die <i>Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity Subskala (FACT/GOG-NtxS)</i> sowie die <i>visuelle Analogskala (VAS)</i> des EQ-5D. Bei der Beurteilung der Morbiditätsendpunkte berücksichtigt das IQWiG allerdings nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ebenfalls dargestellten Ergebnisse des Endpunkts <i>Auftreten von Rezidiven (über Krankheitsfreies Überleben: DFS-1stCR, DFS-EOT)</i> sowie des Endpunkts <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>. Damit weicht das IQWiG von der Einschätzung des pU ab.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH teilt die Einschätzung des pU hinsichtlich der Patientenrelevanz oben genannter Endpunkte. Aus den folgenden Gründen sollten die Endpunkte <i>Auftreten von Rezidiven</i> und <i>PFS</i> in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden:</p>	<p>Für den Endpunkt Rezidive hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Auswertungen zur <i>post hoc</i> definierten Operationalisierung des Krankheitsfreien Überlebens end-of-treatment (DFS-EOT) vorgelegt.</p> <p>Das DFS-EOT war definiert als Zeit von einer dokumentierten kompletten Remission (CR) zum Behandlungsende, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT-und/oder CT (mit Kontrastmittel) -Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Aufgrund der geringeren Wahrscheinlichkeit von Kuration in späteren Therapielinien, ist die Erhaltung eines krankheitsfreien Zustands nach einer kompletten Remission in der Erstlinientherapie von besonderer Relevanz für die Patienten. Auch das IQWiG verweist in seiner Nutzenbewertung darauf, dass „das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter Remission bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie gescheitert ist“. Dies ist „in der vorliegenden Behandlungssituation [als] ein patientenrelevantes Ereignis“ zu bewerten (1). Im Zusammenhang mit dem Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist somit auch das Auftreten von Rezidiven patientenrelevant. Das Positionspapier der DGHO zur frühen Nutzenbewertung weist ebenfalls darauf hin, dass das Krankheitsfreie Überleben ohne Rezidiv ein „sinnvolle[r] und gebräuchliche[r] Endpunkt[e] bei allen Therapieinterventionen mit kurativer Zielsetzung“ ist (2). Aus Sicht von Novartis sollte der Endpunkt <i>Auftreten von Rezidiven</i> daher über die vom pU verwendete Operationalisierung von Krankheitsfreiem Überleben berücksichtigt werden.</p> <p>Aufgrund der kurativen Therapiestrategie ist neben dem Rezidiv auch die Progression von Relevanz für die Patienten. Das Eintreten von Progress oder Rezidiv wirkt sich negativ auf den physischen und psychischen Gesundheitszustand des Patienten aus und erfordert weitere Therapiemaßnahmen. In einer Datenbankanalyse wurde zudem eine positive Korrelation zwischen Gesamtüberleben und <i>PFS</i> identifiziert (3). Im Dossier des pU erfolgt die Operationalisierung des Endpunkts <i>PFS</i> gemäß der Lugano-Kriterien, was dem in der klinischen Praxis üblichen und von den relevanten Leitlinien empfohlenen Vorgehen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens bei</p>	<p>In die Auswertungen zum DFS-EOT gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die zum Abschluss der Therapie im Interventions- bzw. Vergleichsarm eine CR erzielt haben. Dies sind 381 von 500 (76 %) vs. 364 von 500 (73 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm.</p> <p>Somit handelt es sich um eine gegenüber der ITT-Population durch die Studienbehandlung selektierte Auswertungspopulation, was mit einem Bruch der Randomisierung einhergeht.</p> <p>Das DFS-EOT ist somit für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht geeignet. Das Auftreten von Rezidiven wird über die Operationalisierung des Endpunktes EFS-EOT (Scheitern des kurativen Therapieansatzes) abgebildet.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLARIX operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des PFS durch das ärztliche Prüfpersonal basierte auf PET-CT und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.</p> <p>Das PFS war für Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Es handelt sich bei dem Endpunkt um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DLBCL entspricht (4). Zulassungsbehörden betrachten den Endpunkt <i>PFS</i> ebenfalls als relevant in onkologischen Anwendungsgebieten (5, 6). Der Endpunkt <i>PFS</i> sollte daher aus Sicht von Novartis als patientenrelevant berücksichtigt werden.</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH aus den oben genannten Gründen der Auffassung, dass die Endpunkte <i>Auftreten von Rezidiven</i> und <i>PFS</i> sowie deren Operationalisierung im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin zu berücksichtigen sind.</p>	<p>über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Endpunktkomponenten Krankheitsprogression und Rezidiv gehen, neben weiteren Endpunktkomponenten, in den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein.</p> <p>Vor dem Hintergrund des hier vorliegenden kurativen Therapieansatzes wird die Aussagekraft des PFS in der vorliegenden Operationalisierung, auch gegenüber dem Endpunkt EFS, für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt PFS wird für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht herangezogen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Polatumumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013 [Zuletzt aktualisiert August 2013; abgerufen am 08.04.2024]; Abrufbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
3. Shi Q, Schmitz N, Ou FS, Dixon JG, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials (SEAL). J Clin Oncol. 2018;36(25):2593-2602. Epub 2018/07/06.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/038OL. 2022.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2024 [Zuletzt aktualisiert 23.01.2024; abgerufen am 09.04.2024]; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/anticancer-gl-rev-6-adopted-chmp-november-2023_en.pdf.
6. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2020; abgerufen am 09.04.2024]; Abrufbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.

5.3 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	19. April 2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/ Polivy®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 02.04.2024 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Polatuzumab Vedotin, Handelsname Polivy®, in der folgenden Indikation[1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • POLIVY in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusum großzelligem B- Zell-Lymphom (DLBCL) <p>Gilead Sciences GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgenden Themen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenrelevanz des Endpunkts Ergebnisfreies Überleben (EFS) • Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) 	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Patientenrelevanz des Endpunkts Ergebnisfreies Überleben (EFS, event-free survival)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es wird positiv bewertet, dass das IQWiG den Endpunkt EFS, nämlich EFS-EOT, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, Progression oder Rezidiv, oder das Nichterreichen eines kompletten Remissionsstatus zum Zeitpunkt des Behandlungsendes, in dieser Indikation als bedeutsam für die Patienten betrachtet und berücksichtigt. Das Scheitern des kurativen Ansatzes stellt für Patienten in dieser Situation einen entscheidenden Endpunkt dar.</p> <p>Patientenrelevanz des Endpunkts: Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>In der vom IQWiG veröffentlichten Nutzenbewertung wird der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt[1].</p> <p>Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Die Beurteilung von PFS erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.</p> <p>Im vergangenen Verfahren (2022) hat der G-BA als Grund für die fehlende Patientenrelevanz des PFS angeführt, dass die Krankheitsprogression ausschließlich anhand bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik erfolgte[2].</p> <p>Abgesehen vom Todesereignis werden alle Komponenten des Endpunkts Ergebnisfreies Überleben (Progression oder Rezidiv, oder das Nichterreichen eines kompletten Remissionsstatus zum Zeitpunkt des</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nach § 35a SGB V.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie POLARIX operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des PFS durch das ärztliche Prüfpersonal basierte auf PET-CT und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.</p> <p>Das PFS war für Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Es handelt sich bei dem Endpunkt um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Endpunktkomponenten Krankheitsprogression und Rezidiv gehen, neben weiteren Endpunktkomponenten, in den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsendes) ausschließlich anhand bildgebender Verfahren bewertet, ohne die für die Patientin oder den Patienten spürbare Symptomatik zu berücksichtigen.</p> <p>Infolgedessen vertritt Gilead Sciences GmbH die Position, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist.</p>	<p>Vor dem Hintergrund des hier vorliegenden kurativen Therapieansatzes wird die Aussagekraft des PFS in der vorliegenden Operationalisierung, auch gegenüber dem Endpunkt EFS, für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt PFS wird für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht herangezogen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. IQWiG-Berichte – Nr. 1751. Polatumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL)– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2024 19.04.2024. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7341/2024-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Polatuzumab-Vedotin_D-1013.pdf.
2. Gemeinsamer B. Nutzenbewertung für Orphan Drugs von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Polatumab Vedotin. Stand: 1. September 20222022 19.04.2024. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab_Vedotin_D-827.pdf.

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin (Polivy)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Polatuzumab Vedotin (Polivy) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Polatuzumab Vedotin ist zudem in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit bisher unbehandeltem diffussem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2022 sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung folgt einer fraglichen Saldierung der Vorteile beim höchst relevanten Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ und Nachteile bei Nebenwirkungen (febrile Neutropenie, Diarrhö). Für die Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität lägen laut IQWiG keine geeigneten Daten vor. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Fragliche Saldierung der positiven und negativen Effekte / Unterteilung in Subgruppen ohne erkennbare Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die IQWiG-Saldierung der Vorteile beim höchst relevanten Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ und Nachteile bei Nebenwirkungen (febrile Neutropenie, Diarrhö) ist kritisch zu hinterfragen. Sie ist stellvertretend für die Gesamtheit der Betroffenen, wird jedoch nicht begründet oder mit Daten untermauert.</p> <p>Zugleich basiert die Saldierung auf der Feststellung des fraglichen Subgruppeneffekts (Männer/Frauen). Zugleich wurde seitens des IQWiG im Rahmen der vorgenommenen Unterteilung eine Reihe an methodischen Limitationen nicht erkennbar berücksichtigt. So konnte die vorgenommenen Unterteilung in die Subgruppen seitens des IQWiG z.B. nicht mit einer pathophysiologischen Rationale begründet werden. Insgesamt muss die Unterteilung des maßgeblichen Effekts bei „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ in Subgruppen bezüglich der Krankheitsaktivität stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht.</p>	<p>In der Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht zeigte sich sowohl für die Ereignisrate als auch für das EFS-EOT eine Effektmodifikation. Dabei zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Pola + R-CHP für Männer und kein statistisch signifikanter Unterschied für Frauen. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie POLARIX wird diese Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Polatumab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme: DGHO, GLA

Datum	23. April 2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin, mit CHP / Rituximab
Stellungnahme von	<i>DGHO, GLA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA, German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das erneute Verfahren zu Polatuzumab Vedotin (Polivy®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Polatuzumab Vedotin ist zugelassen in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten (Pat.) en mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin</p> <table border="1" data-bbox="163 901 1377 1069"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>R-CHOP</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweckmäßige Vergleichstherapie ist R-CHOP. Bei hohem IPI-Score wurde früher auch R-CHOEP über 8 Zyklen empfohlen. • Die Zulassungsstudie und alle folgenden Aussagen beziehen sich auf Pat. mit DLBCL und dem IPI-Score 2-5. Pat. mit dem IPI-Score 0/1 wurden nicht in die Zulassungsstudie aufgenommen. 	Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	R-CHOP	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	
Subgruppe			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
-	R-CHOP	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-												

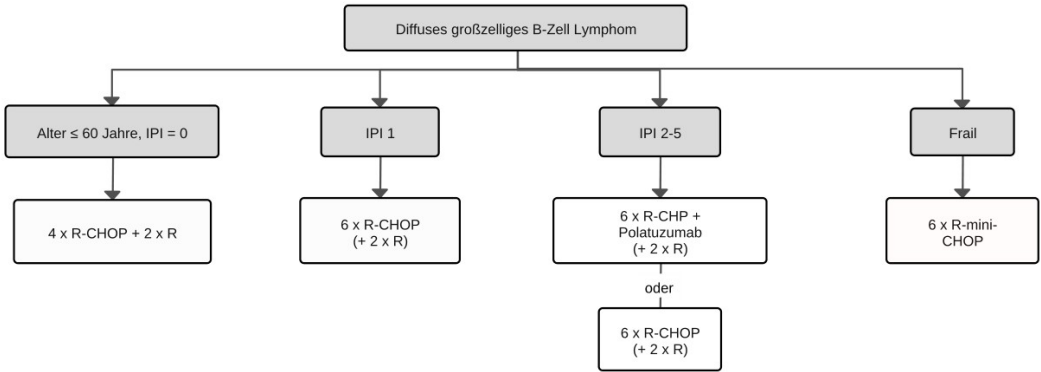
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA, German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist POLARIX, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von R-CHOP vs R-CHP / Polatuzumab Vedotin. Konkret wird das Vinca-Alkaloid Vincristin durch das Antikörperkonjugat Polatuzumab Vedotin ersetzt. Im jetzigen Verfahren wurde das Patientenkollektiv durch eine chinesische Extensionskohorte von 879 auf 1.000 Pat. erweitert. • Die Kombination R-CHP / Polatuzumab Vedotin führte gegenüber R-CHOP zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des ereignisfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert. Die Rate von Folgetherapien mit kurativem Potenzial war im Kontrollarm höher als im Studienarmen. • Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studienarmen weitgehend vergleichbar, auch die Abbruchrate aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen. Die Rate an febrilen Neutropenien war im Polatuzumab-Arm erhöht. • Die Ergebnisse von Erhebungen zu Parametern von Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome zeigten keine signifikanten Unterschiede. • Im Bericht des IQWiG wird eine Aufrechnung von Verlängerung des ereignisfreien Überlebens gegenüber der Rate febriler Neutropenien durchgeführt. Das ist nicht patientenzentriert. <p>Die Kombination R-CHP / Polatuzumab Vedotin ist eine neue Option für DLBCL-Pat. mit erhöhtem Rezidivrisiko, bei denen 6 Zyklen R-CHOP gefolgt von 2 Zyklen Rituximab den bisherigen Therapiestandard darstellte. Für DLBCL-Pat. mit niedrigem Rezidivrisiko (IPI 0-1) liegen keine vergleichenden Daten vor.</p>	<p>Die Zusammenfassung wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI)</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgeschätzt werden. Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Heilungsrate von Pat. mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].</p>	<p>Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Der Standard der Erstlinientherapie des DLBCL hat sich in den letzten Jahrzehnten nur wenig verändert. Die Erstlinienherapie erfolgt mit 6 Zyklen des CHOP-Protokolls (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP-Protokoll) oder mit R-CHOP ähnlichen Protokollen [3-7]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [8]. Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Struktur der Erstlinientherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom</p>  <pre> graph TD A[Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom] --> B[Alter ≤ 60 Jahre, IPI = 0] A --> C[IPI 1] A --> D[IPI 2-5] A --> E[Frail] B --> B1[4 x R-CHOP + 2 x R] C --> C1[6 x R-CHOP (+ 2 x R)] D --> D1[6 x R-CHP + Polatuzumab (+ 2 x R)] D -- oder --> D2[6 x R-CHOP (+ 2 x R)] E --> E1[6 x R-mini-CHOP] </pre> <p>Polatuzumab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Es besteht aus einem Anti-CD79b-Antikörper und Monomethyl Auristatin E (MMAE), einem Mikrotubulus-Inhibitor. Bei Pat. mit erhöhtem Risiko (IPI 2-5) wurde das Antikörperkonjugat in Kombination mit R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin gefolgt von zwei Applikationen Rituximab im Vergleich zur Standardtherapie mit 6 Gaben R-CHOP und zwei Applikationen Rituximab getestet, siehe Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Polatuzumab Vedotin in der Erstlinientherapie des DLBCL</p>	

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

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	EFÜ ⁵ (HR ⁴)	ÜL ⁶ (HR ³)	
POLARIX [9]	Erstlinie	R-CHOP	R-CHP + Polatuzumab Vedotin	1000	83,4 vs 87,4 ⁷ n. s.	n.e. vs n.e. 0,76 ⁷ p = 0,0176	33,8 vs 39,8 0,80 ⁷ p = 0,0301	n.e. vs n.e. 0,88 n. s. ⁸	

¹ N – Anzahl Pat.; ² CR – komplette Remission, Rate in %; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ EFÜ – Ereignisfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ n. e. – Median nicht erreicht; ¹⁰ n. s. – nicht signifikant;

Polatuzumab Vedotin wurde im Juli 2020 für die Therapie des rezidivierten/refraktären DLBCL und im Mai 2022 für die Erstlinientherapie in der Europäischen Union (EU) zugelassen.

Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Polatuzumab Vedotin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Standard in der Erstlinientherapie des DLBCL ist die Kombination R-CHOP. Bei hohem IPI-Score wurde früher auch u. a. auch in Deutschland R-CHOEP über 8 Zyklen empfohlen.</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie POLARIX. Diese bestand zum Zeitpunkt der Zulassung und der ersten frühen Nutzenbewertung aus 879 Pat. Dieser Datensatz wurde jetzt durch die Hinzunahme der in China durchgeführten Extension auf 1.000 Pat. erweitert. Datenschnitt für die finale OS-Analyse war der 15. Juni 2022.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Anzahl von Pat. mit nachfolgender Anti-Lymphomtherapie lag im Polatuzumab-Arm bei 25,6%, im Kontrollarm bei 34,0%. Nach den Angaben im Dossier war im Kontrollarm sowohl die Rate an Pat. mit CAR-T-Zelltherapie /Transplantation mit 10,4% vs 6,2% höher als auch die Rate Platin-haltiger Chemotherapien mit 13,8% vs 9,0%.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben / Progressionsfreies Überleben</p> <p>Primärer Studienendpunkt war das Investigator-assessed Progression Free Survival (PFS). Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Polatuzumab-Arms (HR 0,76; p=0,0176).</p> <p>Im Dossier wird eine zusätzliche Auswertung des ereignisfreien Überlebens dargestellt. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Polatuzumab-Arms (HR 0,80; p=0,0301).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen lag im Polatuzumab-Arm numerisch höher als im Kontroll-Arm, aber nicht statistisch signifikant.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie POLARIX mithilfe der validierten Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30, FACT-Therapy-Lymphoma Subscale (LymS) und EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten, durchgängigen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Polatuzumab Vedotin bei 62,6 vs 60,6% unter R-CHOP. Die häufigste Nebenwirkung im CTCAE-Grad 3/4 war Neutropenie, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (28,3 vs 30,8%) [9]. Im Dossier werden Neutropenie und febrile Neutropenie zusammen aufgeführt. Die Rate febriler Neutropenie war im Polatuzumab-Arm höher als in der Kontrolle (12,9 vs 7,6%).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate peripherer Neuropathien aller Schweregrade lag im Polatuzumab Vedotin-Arm bei 50,3 vs 52,0% unter R-CHOP, im Schweregrad ≥ 2 bei 14,9 vs 10,8%. Die Rate von Therapieabbrüchen war mit 6,1 vs 6,0% nicht unterschiedlich.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Inhaltlich wird eine Aufrechnung von Überleben vs Nebenwirkungen durchgeführt. Das Vorgehen wirkt willkürlich, es fehlt eine angemessene Methodik.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Polatuzumab Vedotin wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon und Rituximab eingesetzt.</p>	
	<p>6. Diskussion</p> <p>Mit Polatuzumab Vedotin wurde nach vielen Jahren erstmals wieder neues Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Pat. mit DLBCL zugelassen. Es ersetzt Vincristin im CHOP-Schema. Das führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des krankheitsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Im klinischen Kontext ist bei der Erstlinientherapie des DLBCL das krankheitsfreie und das ereignisfreie Überleben von entscheidender Bedeutung. Es reflektiert die Chance, mit einer wirksamen Erstlinientherapie langfristig rezidivfrei und ohne weitere Therapieformen zu überleben.</p>	<p>Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert als Ereignisfreies Überleben – end of treatment (EFS-EOT), zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer geringen Größe des Effektes zugunsten von Pola + R-CHP, welcher sich nicht in der Ereignisrate widerspiegelte. Aufgrund der geringen Größe des Effektes wird dieser in Zusammenhang mit den vorhandenen Limitationen nicht als ausreichend</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In POLARIX wurde das ereignisfreie Überleben signifikant verlängert. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert. Das kann an der Verfügbarkeit von Therapieoptionen mit kurativem Potenzial im Rezidiv bzw. bei Refraktärität liegen. Diese Therapieformen wurden im R-CHOP-Arm häufiger als im Polatuzumab-Arm eingesetzt. Dazu sind im Kontext von POLARIX sind inzwischen auch gesundheitsökonomische Auswertungen publiziert worden [10, 11].</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum der beiden Studienarme ist weitgehend identisch. Die Rate febriler Neutropenien ist höher im Polatuzumab Vedotin-Arm als in der Kontrolle. Die Neuropathien sind ebenfalls vergleichbar. Das liegt daran, dass sowohl Vincristin als auch MMAE zu Neuropathien führen können. Bemerkenswert ist, dass die Rate an Polyneuropathien in der jetzigen Auswertung etwas niedriger als in der ersten Auswertung liegt. Das ist vermutlich durch die niedrigere Polyneuropathie-Rate in der chinesischen Kohorte bedingt.</p> <p>R-CHP / Polatuzumab Vedotin ist eine Alternative zu R-CHOP bei Pat. mit DLBCL und dem IPI Risiko-Score 2-5.</p>	<p>belastbar erachtet, um mit hinreichender Sicherheit eine diesbezügliche Verbesserung im therapeutischen Nutzen für Pola + R-CHP feststellen zu können.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von UE, schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE oder bei Therapieabbrüchen wegen UE.</p> <p>Im Detail zeigten sich für die spezifischen UE „febrile Neutropenie“ (PT, schwere UE) und „Diarrhö“ (PT, schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pola + R-CHP. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation im Endpunkt „Diarrhö“ durch das Merkmal IPI-Score. Für Patientinnen und Patienten mit einem IPI-Score von 3 – 5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pola + R-CHP, während sich für Patientinnen und Patienten mit einem IPI-Score von 1 – 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen kein Vorteil oder Nachteil von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP ableiten.

Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010; 116:2040-2045. DOI:10.1182/blood-2010-03-276246
4. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7:379-391. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70664-7
5. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008; 9:105-116. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70002-0
6. Poeschel V, Held G, Ziepert M et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2019; 394:2271-2281. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33008-9
7. Sehn LH, Congiu AG, Culligan DJ et al. No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. Blood 2018; 132 (Supplement 1): 783. DOI:10.1182/blood-2018-99-116845
8. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2018; 36:2024-2034. DOI:10.1200/JCO.2017.76.8093
9. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 386:351-363. DOI:10.1056/NEJMoa2115304
10. Kambhampati S, Sauoy M, Schneider Y et al.: Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin combined with chemoimmunotherapy in untreated diffuse large B-cell lymphoma. Blood 140:2697-2708, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016624](https://doi.org/10.1182/blood.2022016624)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Polatuzumab Vedotin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Mai 2024

von 11:30 Uhr bis 12:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Stuwe

Frau Dr. Riplinger

Herr Dr. Eggebrecht

Herr Ladinek

Herr Martin

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Chapuy

Angemeldeter Teilnehmender der **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA)**:

Herr Prof. Dr. Lenz

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

Frau Bonacker

Herr Gossens

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

Frau Pedretti

Frau Hofmann-Xu

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

Frau König

Frau Merker

Herr Klein-Hessling

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Dr. Rüb

Frau Briswalter

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**.

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir haben jetzt zwei Dossiers, die wir zusammen anhören. Das sind D-1012 und D-1013, beides Polatuzumab Vedotin in Kombination, als erstes mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären DLBCL, nicht geeignet für Stammzelltransplantation und als zweites Polatuzumab Vedotin in der Erstlinie.

Wir haben zwei Dossierbewertungen des IQWiG zu den Anwendungsgebieten, beide vom 26. März 2024. Zum ersten, D-1012, haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die German Lymphoma Alliance in einer gemeinsamen Stellungnahme, AbbVie Deutschland, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis Pharma GmbH, Regeneron GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zur zweiten Dossierbewertung, D-1013, haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, die DGHO in einer gemeinsamen Stellungnahme mit der GLA, Novartis Pharma, Gilead Sciences und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Stuwe, Frau Dr. Riplinger, Herr Dr. Eggebrecht, Herr Ladinek und Herr Martin, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Chapuy, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Lenz, für AbbVie Frau Bonacker und Herr Gossens, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Hofmann-Xu, für Novartis Frau König, Frau Merker und Herr Klein-Hessling, für Regeneron Frau Dr. Rüb und Frau Briswalter sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, dann versuchen wir, zu beiden Anwendungsgebieten in eine Frage-und-Antwortrunde einzutreten. Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Stuwe (Roche): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Stuwe.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir im Zuge dieser Anhörung relevante Themen diskutieren. Die zwei Verfahren, über die wir heute sprechen, werden bei uns von unterschiedlichen Teams betreut. Von daher sind wir heute mit einer Person mehr anwesend als üblich. Ich gebe kurz das Wort weiter, damit sich das Team vorstellen kann.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Guten Morgen in die Runde! Mein Name ist Selina Riplinger. Ich bin für die medizinischen Aspekte der beiden Verfahren zuständig.

Herr Martin (Roche): Guten Morgen! Cédric Martin mein Name. Ich bin für die methodischen Aspekte zuständig.

Herr Dr. Eggebrecht (Roche): Guten Morgen! Ich bin bei HTA verantwortlich für das Dossier zum Einsatz von Polatuzumab Vedotin ab der zweiten Therapielinie.

Herr Ladinek (Roche): Guten Morgen! Mein Name ist Gunter Ladinek. Ich bin bei HTA für das Erstliniendossier zuständig.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Mein Name ist Evelyn Stuwe und ich bin Teamlead bei HTA. – Wir sprechen heute über die Therapie des DLBCL, des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms. Das DLBCL ist eine seltene, sehr aggressive Erkrankung des lymphatischen Systems, und es führt unbehandelt rasch zum Tode. Es ist aber auch eine der wenigen lymphatischen Erkrankungen, die kurativ behandelt werden können, weil sich in der Therapielandschaft in den letzten Jahren sehr viel getan hat und sehr viele Fortschritte erreicht wurden. Ein Teil dieser Therapielandschaft ist Polatuzumab. Polatuzumab ist in mehreren Therapielinien zugelassen. Es ist in den Leitlinien empfohlen und hat sich im Behandlungsalltag etabliert. Ich werde zuerst auf das Verfahren ab der zweiten Therapielinie und dann auf das zur ersten Linie eingehen.

Die erste Zulassung für Polatuzumab im Jahr 2020 erfolgte ab der zweiten Linie. Das heißt, die Patienten haben mindestens eine Vortherapie erhalten und ein Rezidiv erlitten. Diese Patienten haben eine schlechte Prognose. Die im Dossier dargelegten Studiendaten zeigen, dass Polatuzumab für diese Patienten klinisch relevante Vorteile bringen kann. Ab der dritten Linie verlängert es das Überleben der Patienten statistisch signifikant von vier Monaten auf elf Monate. Ich möchte zu diesem Verfahren gerne zwei Punkte ansprechen: Das sind zum einen die zweckmäßigen Vergleichstherapien und zum anderen die Populationsgrößen. Einhergehend mit den Veränderungen in der Therapielandschaft hat auch der G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapien in diesen Verfahren neu vorgegeben. Das bringt mich zum ersten Punkt:

Um den kontinuierlichen Wandel der DLBCL-Therapien abzubilden, sind aus unserer Sicht in der zweiten Therapielinie des Anwendungsgebiets, also Patienten nach einer Vortherapie, die nicht für eine Stammzelltherapie infrage kommen, die heute zum Standard gewordenen CAR-T-Zelltherapien Axi-Cel und Liso-Cel aufzunehmen. Ab der dritten Linie sind in der neuen Leitlinie nun auch die bispezifischen Antikörper Glofitamab und Epcoritamab genannt. Beide Substanzen haben kürzlich G-BA-Bewertungen durchlaufen und sind daher zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien hinzuzunehmen.

Durch den Wandel in den Therapieoptionen in den einzelnen Linien verändern sich auch die Zahlen der Berechnung von Patientenpopulationen in diesen einzelnen Linien. Das ist der zweite Punkt, konkret also die Aufteilung der Patientenpopulation in der dritten Therapielinie. Hier sehen wir im Vergleich unserer epidemiologischen Berechnungen mit den Zahlen der IQWiG-Bewertung wesentliche Unterschiede. Kurz umschrieben sehen wir, dass von den Patienten, die in unser Anwendungsgebiet fallen, ungefähr die Hälfte für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist und die andere Hälfte nicht. Wir haben in unserer Stellungnahme einen Abgleich der Berechnung mit dem IQWiG vorgenommen und ein angepasstes Modell eingereicht.

Zusammengenommen sehen wir, dass Polatuzumab in einem sich wandelnden Therapieumfeld eine relevante Therapieoption darstellt. Es ist in aktuellen Leitlinien genannt. Es kann für diese vulnerable Population in den späteren Therapielinien durch einen statistisch signifikanten OS-Vorteil eine relevante Verlängerung des Lebens bringen.

Kommen wir nun von den späteren Therapielinien in die Erstlinienbehandlung von Patienten und damit zu unserem zweiten Verfahren. Auch hier hat sich viel getan. Polatuzumab zeigte mit den Daten der POLARIX-Studie einen seit 20 Jahren nicht erreichten Therapiefortschritt. Die Zulassung erfolgte im Jahr 2022. Die Ergebnisse der POLARIX-Studie sind in unserem Dossier dargelegt, und sie bilden die Grundlage für dieses Verfahren. In der IQWiG-Bewertung wird angemerkt, das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der POLARIX-Studie sei als hoch einzustufen, da bestimmte Analysen nicht vorlagen und dadurch die Berichterstattung potenziell ergebnisgesteuert sei.

Bei diesen Analysen handelt es sich um die Endpunkte EFS-Rate zum Monat 24, Rate der kompletten Remission zum Monat 24 und B-Symptome. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lagen die Analysen zu diesen Endpunkten nicht vor, und wir haben sie nun im Nachgang durchgeführt und im Rahmen der Stellungnahme eingereicht. Die Ergebnisse zeigen in einer Analyse einen Vorteil durch die Behandlung mit Polatuzumab. Die übrigen Analysen zeigen eine Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsarme. Es lag somit keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, und die Aussagesicherheit der vorliegenden Daten ist als hoch einzustufen.

Zurück zur Behandlung der Patienten in der ersten Therapielinie: Das sind Patienten, die gerade erst die Diagnose DLBCL erhalten haben. Die Behandlung erfolgt hier in kurativer Intention. Ziel ist die Heilung der Patienten. Ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der Erstlinientherapie verschlechtert die Prognose der Patienten deutlich, und die Erstlinienbehandlung zu verbessern, ist die beste Chance für Patienten, langfristig ohne weitere therapeutische Belastung krankheitsfrei zu leben. Hier sehen wir einen klinisch relevanten Vorteil durch die Behandlung mit Polatuzumab.

Das Risiko des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird für die Gesamtpopulation, für Männer und für Frauen, statistisch signifikant um ein Fünftel gesenkt. Das ist über den Endpunkt ereignisfreies Überleben abgebildet. Das Risiko des Auftretens von Rezidiven wird statistisch signifikant um ein Drittel gesenkt. Das Ausmaß für diesen Vorteil ist beträchtlich. Polatuzumab ist in der Erstlinie die beste kurative Therapie. Diese Vorteile werden bei einem in der Gesamtschau vergleichbaren Sicherheitsprofil erreicht. Es liegen keine bewertungsrelevanten Unterschiede vor.

Im IQWiG-Bericht wird auf Nachteile bei febriler Neutropenie und Diarrhoe eingegangen. Diese unerwünschten Ereignisse sind bekannt, klinisch gut beherrschbar und müssen im Gesamtkontext einer kurativen Therapie bewertet werden, in der Polatuzumab einen entscheidenden Fortschritt ermöglicht. Polatuzumab ist die beste kurative Therapie in der Erstlinienbehandlung des DLBCL. Polatuzumab verhindert Rezidive und Progresse. Polatuzumab ist in den Leitlinien verankert und im Behandlungsalltag etabliert. Die klinisch relevanten Vorteile gelten für alle Patienten. Somit sehen wir für Polatuzumab einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank. Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Stuwe, für diese Einführung. Meine ersten beiden Fragen gehen an die Kliniker. Zunächst zum D-1012, also zur zweiten und dritten Behandlungslinie. Frau Stuwe hat auf die CAR-T und die bispezifischen Antikörper hingewiesen. Sie führen in Ihrer Stellungnahme im Zusammenhang mit der zVT aus, dass zum Vergleich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel sinnvoll sei. Mich interessiert, ob Sie uns darlegen könnten, wie sich aus Ihrer Sicht der Therapiestandard beim rezidivierten oder refraktären DLBCL in der zweiten sowie ab der dritten Therapielinie darstellt und welche Kriterien gegebenenfalls bei der Behandlungsentscheidung maßgeblich sind. Darüber haben wir an anderer Stelle und bei anderen Anhörungen gesprochen.

Dann zum ersten Dossier, also zu der Erstlinie, eine Frage, die man vielleicht sofort mitbeantworten kann: Wir haben hier die Situation, dass sich in der POLARIX-Studie die beobachtete Verlängerung des EFS im Interventionsarm nicht in der eigentlich erwarteten Form im Gesamtüberleben widerspiegelt. Sie erklären das damit, dass im Vergleichsarm möglicherweise weniger potenziell kurative Folgetherapien wie Stammzelltransplantation, CAR-T-Zelltherapien oder sonstige Dinge als im Interventionsarm eingesetzt worden sein könnten. Wie erklären Sie sich diesen Unterschied, und ergeben sich daraus aus Ihrer Sicht möglicherweise Schlussfolgerungen für den Einsatz von Polatuzumab in der vorliegenden frühen Therapiesituation?

Auf die febrilen Neutropenien gehen wir später im Verlauf der Anhörung ein. Ich habe als erstes Herrn Professor Lenz, als zweites Herrn Professor Chapuy und Herrn Professor Wörmann. Die Reihenfolge ist mir egal. Herr Wörmann, fangen Sie an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, erst der Frühling, dann Herr Chapuy. Ich habe mich erst als dritter gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen wir Frühling, Herr Chapuy und Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Dann fange ich einmal an. Sie haben Fragen zur Erstlinie und zur Zweit- und Drittlinie gestellt. Um es sequenziell zu machen, glaube ich, ist es gut, ich fange mit der Erstlinie an. Dann kann man kurz durch die Linien durchgehen. In der Erstlinie ist das PFS, das progressionsfreie und ereignisfreie Überleben nach Pola-R-CHP, also nach der Polatuzumab-haltigen Therapie besser, aber nicht das Gesamtüberleben, das Overall Survival. Das ist zunächst ein überraschendes Ergebnis, weil sich in älteren Studien, wobei die deutlich älter sind, in der Regel ein EFS- und PFS-Benefit dann auch in einen Overall Survival-Benefit umgewandelt hat. Warum das in dieser POLARIX-Studie nicht der Fall ist, kann man nur spekulieren. Es gibt in der Primärpublikation, aber auch in nachfolgenden Kongressen Daten zur nachfolgenden Therapie. Das ist das, was wir alle glauben, dass die nachfolgende Therapie diesen Gesamt-Overall-Survival-Benefit, den man nicht gesehen hat, aufgehoben hat. Man sieht auch, dass autologe Transplantationen und CAR-T-Zelltherapien häufiger bei Patienten gegeben wurden, die nicht mit Polatuzumab vorbehandelt wurden. Wir erklären uns diesen fehlenden Overall-Survival-Benefit damit, dass die Leute im Rezidiv durch die Zweit- oder gegebenenfalls auch Drittlinientherapie geheilt wurden. Wir können in der Zweit- und Drittlinientherapie immer noch Patienten heilen.

Wir denken schon, dass es relevant ist, wann wir einen Patienten heilen; denn natürlich ist jedes Rezidiv für eine Patientin oder einen Patienten einerseits psychologisch eine große Belastung, aber auch eine Belastung durch die nachfolgenden Therapien.

In der Zweitlinie, um auf die ersten Fragen zu kommen, hat sich die Therapielandschaft aus meiner Sicht, und da können die Kollegen noch ergänzen, in den letzten Jahren signifikant geändert. Während wir vor drei bis vier Jahren immer noch in transplantable und nicht transplantable Patientinnen und Patienten differenziert haben, hat sich das durch den Einsatz der CAR-T-Zellen abgelöst, also von Axi-Cel und Liso-Cel. Wir differenzieren, und das ist auch in der Leitlinie abgebildet – da bin ich der Erstautor, und Herr Chapuy ist auch einer der zentralen Autoren –, in Frührezidiv, wenn wir die CAR-T-Zellen einsetzen, und Spätrezidiv.

Im Anschluss sehen wir, wenn jemand CAR-T-Zellen erhalten hat, vor allem bispezifische Antikörper, neue Substanzen, als die Substanzen, die wir dann immer noch, glaube ich, kurativ einsetzen wollen. Für die Patienten, die ein Spätrezidiv haben, differenzieren wir immer noch in transplantabel und nicht transplantabel und sehen dann die CAR-T-Zellen in der dritten Linie, wenn das notwendig ist. So würde ich den geänderten Therapie-Algorithmus knapp darstellen, weil ich nicht die ganze Zeit reden will, aber die Kollegen können noch ergänzen.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich übernehme einmal. Es ist schon relativ umfangreich alles von Professor Lenz gesagt. Vielleicht noch zur Erstlinie: Ich glaube, der entscheidende Punkt ist, wie man aus der Patientensicht sieht: Wenn man ihn in der Erstlinie heilen kann, muss man ihn in der Zweitlinie nicht behandeln. Das ist, glaube ich, der zentrale Vorteil, dass in fast allen onkologischen Wirkprinzipien das PFS ein relevanter Endpunkt ist, weil er meistens mit einem Overall Survival korreliert. Warum das hier nicht ist, hat Herr Professor Lenz gerade ausgiebig ausgeführt. Nichtsdestotrotz entspricht es der gegenwärtigen Praxis in Deutschland, dass das sehr umfänglich benutzt wird.

Wenn wir über den Wandel der Therapie-Algorithmen in den Linien sprechen, ist die wesentliche Neuerung die Einführung der CAR-T-Zellen als gesetzte Therapie in der Zweitlinie. Dort ist gezeigt worden, dass es wichtig ist, die in der Zweitlinie zu geben und einen Overall-

Survival-Vorteil gegenüber der Gabe in der Drittlinie zu haben. Das heißt, neue, wichtige Substanzen früher zu geben, ist ein zentrales Wirkprinzip aller onkologischen Therapien, die wir machen. Für CAR-T-Zellen ist es gezeigt worden, in zweiter Linie sollte es gegeben werden. Weil sich in den letzten drei, vier, fünf Jahren relativ viel geändert hat, ist in der initialen Zulassung von Pola-BR gegenüber der jetzigen erneuten Analyse die wesentliche Veränderung die Vergleichstherapie. Heutzutage ist es so, dass der zweite wesentliche Neuerungsaspekt in der Therapielinie die bispezifischen Antikörper sind, Herr Lenz hat sie erwähnt, die in der Drittlinie, also nach durchgeführter CAR-T-Zelltherapie, eigentlich der gesetzte Standard bei allen ... (akustisch unverständlich) Hämatologen ist. Das heißt, wenn jemand von einer CAR-T-Zelltherapie in der zweiten Linie nicht ausreichend profitiert und ein Rezidiv erlitten hat, bekommt er die bispezifischen Antikörper. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt für die Vergleichstherapien. Ich glaube, alles andere hat Herr Lenz gesagt. Insofern möchte ich das gerne bestätigen. Aber das waren, glaube ich, die zentralen Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Chapuy. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe nur noch den allgemeineren Punkt. Ich habe gerade nachgeschaut. Wir haben 2013 zum ersten Mal mit Ihnen über ereignisfreies Überleben diskutiert. Es ging uns damals schon darum, dass wir bei Erkrankungen mit sehr hohem kurativem Potenzial und einer heterogenen sekundären und tertiären Therapie das saubere Ergebnis im ereignisfreien Überleben sehen, weil da neben der Heilung, also Rezidivrate, auch die frühen Ereignisse und andere Ereignisse hineingehen, aber nicht die potenziellen Confounder durch eine heterogene Nächst-Linien-Therapie. Das trifft genau auf das DLBCL zu. Wir haben heute bis zu zehn Therapien in der Zweit- und Drittlinietherapie, die wir geben können. Das Risiko ist viel höher, dass das Gesamtüberleben durch einen Confounder mit einem positiven Ergebnis verwischt oder vielleicht auch verzerrt wird, sodass wir dem Ergebnis weniger trauen würden als beim ereignisfreien Überleben. Wenn wir wirklich schauen wollen, was die beste Option für den Patienten ist, dann ist ereignisfreies Überleben, glaube ich, methodisch der sauberere Endpunkt. Dafür würden wir uns sehr einsetzen. Wir haben das in Studien genauso gemacht, in allen Ethikkommissionen durchbekommen, dass das der Endpunkt für diese großen Studien ist. Bei diesem hohen kurativen Potenzial trifft es genau auf das DLBCL zu. Analog, Sie wissen es selbst, Sie haben es beim Mammakarzinom, bei akuten Leukämien als Endpunkt akzeptiert. Da fällt das DLBCL nicht heraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Dann schaue ich in die Runde. Fragen bitte. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Vertreter der Fachgesellschaften haben darauf hingewiesen, dass dieser nicht signifikante Vorteil im Gesamtüberleben bei der Erstlinie aufgrund von möglicherweise modernen Folgetherapien im Kontrollarm beruhen könnte. Ich konnte das in der IQWiG-Nutzenbewertung so nicht verifizieren. Könnten Sie bitte noch einmal zu Folgetherapien, möglichen Unterschieden Angaben machen, insbesondere was die CAR-T-Zellbehandlung und Stammzelltransplantationen angeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Frau Riplinger, bitte.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Ich würde das übernehmen. Die Folgetherapien sind im Anhang 4 G dargestellt. Wir sehen insgesamt eine deutlich geringere Anzahl an Folgetherapien, die gegeben werden müssen, wenn man den Patienten mit Pola-R-CHP in der Erstlinie behandelt. Man hat 25 Prozent weniger Patienten, die überhaupt eine Folgetherapie benötigen. Wir haben gerade gehört, dass das ein sehr belastender Effekt ist. Diese Reduktion verteilt sich auf alle Arten der Folgetherapien, also die systemischen Chemoimmuntherapien,

aber auch Therapien wie die Stammzelltransplantation und die CAR-T-Zelltherapien. Die CAR-T-Zelltherapien und die Stammzelltransplantation können für die Patienten sogar um circa 50 Prozent, wenn auch auf allgemein niedrigem Niveau, aber doch um 50 Prozent reduziert werden, wenn sie in der Erstlinie mit der besten kurativen Therapie, dem Pola-R-CHP, behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Riplinger.– Herr Jantschak, Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Sie sagen jetzt 50 Prozent reduziert, das sind dann netto 2,2 versus 3,6 Prozent bei den CAR-T-Zellen bzw. bei den Stammzelltransplantationen 4 versus 6,8 Prozent. Das sind diese Zahlen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Die Anzahl ist auf prinzipiell niedrigem Niveau, aber ja, das sind die Zahlen. Es wird so reduziert.

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

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. dann Frau Wernecke, GKV SV, bitte.

Frau Wernecke: Vielen Dank. Ich würde gerne noch einmal zum EFS zurückkommen und habe eine Frage an die Kliniker. Das IQWiG hat hier eine Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts festgestellt, und daher wäre meine Frage: Sehen Sie geschlechtsspezifische Unterschiede in der Behandlung des DLBCL, oder sehen Sie eine biologische, medizinische Rationale, dass hier nur die Männer profitieren sollten oder generell für diese Effektmodifikation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe Herrn Professor Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich würde es gerne prinzipiell methodisch adressieren. Wir haben das auch angeschaut. Wenn man multiple Hypothesen testet, muss man auch für diese multiplen Hypothesen korrigieren. Ich hatte nicht das Gefühl, dass das systematisch gemacht wurde und das aus meiner Sicht und aus der Sicht von uns nicht statistisch rein bearbeitet wurde. Verstehen Sie, wenn Sie sich einzelne Faktoren herausuchen, können Sie bei sehr vielen und großen Datensätzen viele Punkte finden, die assoziiert sind. Eine Assoziation konnte ich auch feststellen. Ich glaube, die Mehrheit der Punkte, die Sie herausgearbeitet haben, würden keine saubere statistischen multiple causes correction überstehen, egal, was Sie nehmen, Bonferroni oder Benjamini-Hochberg wären die zwei üblichen.

Unabhängig davon kann man die Frage stellen, ob es einen biologischen Grund gibt, warum Männer und Frauen unterschiedlich ansprechen. Es gibt unterschiedliche Inzidenzen. Das DLBCL ist leicht frequenter bei Männern als bei Frauen. Für andere Antikörper hat man gefunden, dass es eine andere Plasma-Eiweiß-Bindung gibt. Meines Wissens gibt es dafür bei Polatumab keine Daten. Das ist, glaube ich, eine spannende Sache. Jetzt müssen wir erst mal sehen, ob das ein Multiple-Hypothesis-Testing überstehen würde. Dann kann man sich das im Weiteren näher anschauen. Das wären meine Punkte. Ich hätte erhebliche methodische Kritiken an der Analyse, die Sie gerade zitieren. Ich glaube, biologische Insights sind immer spannend nachzuvollziehen.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Als Ergänzung zu dem, was Herr Professor Chapuy gesagt hat, ob Männer oder Frauen eine bessere oder eine schlechtere Prognose bei DLBCL haben: Dazu gibt es große Untersuchungen. Der Trend ist so, dass die Männer in der Regel schlechter laufen als die Frauen. Dafür gibt es unterschiedliche Gründe. Wenn man fragen würde, würden wir aus einer nicht geplanten Subgruppenanalyse, wie Sie es beschreiben – über die methodischen Dinge hat Herr Chapuy gesprochen, da gebe ich ihm vollkommen recht –, darauf resultieren

zu sagen, wir behandeln Männer oder Frauen, um das allgemein zu beantworten, anders, dann wäre die ganz klare Antwort nein. Das hätte keine klinische Konsequenz für uns. Letztendlich betrachten wir bei so einer großen Studie die Gesamtergebnisse. Wir sehen dort einen, wie wir es dargestellt haben, klinisch relevanten Vorteil für Patienten, die Pola-R-CHP haben, in einem gewissen Risikobereich, nämlich den IPI II-V, und entsprechend würden wir sowohl Männer als auch Frauen so behandeln. Die einzige Art, wie man das wirklich zeigen, und uns, glaube ich, als Kliniker überzeugen könnte, wäre eine randomisierte Prüfung, bei der man Männer und Frauen getrennt testen würde. Wenn man dann sieht, in einem Geschlecht gibt es keinen Vorteil oder einen nicht signifikanten Vorteil, dann hätte das die Konsequenz. Aber basierend auf diesen Ergebnissen würden wir die Behandlung nicht umstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Wörmann, dann eine Nachfrage speziell dazu von Frau Müller. Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben dieselbe Diskussion bei Rituximab geführt, als Rituximab am Anfang in die Therapie eingeführt wurde. Auch dort wurden Hinweise auf Geschlechtsunterschiede diskutiert, und es hat sich nicht als therapiesteuernd herausgestellt. Das ist die Diskussion der letzten Monate, wo wir das bei Immuncheckpoint-Inhibitoren intensiv diskutieren und es eine große FDA-Analyse gab. Auch die aktuelle Zusammenfassung ist, dass das nicht therapiesteuernd ist, und dass wir im Moment keine Hinweise haben, dass wir eine geschlechtlich definierte Gruppe anders behandeln sollten als die andere. Das ist wichtig zu beobachten. Ehrlicherweise muss ich leider auch hier Herrn Chapuy recht geben. Ich finde das hier zu dünn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller hat zu der Effektmodifikation eine spezielle Nachfrage, dann wieder Frau Wernecke.

Frau Dr. Müller: Herzlichen Dank, Professor Hecken. Ich habe eine kurze Nachfrage, weil von Ihnen, Herr Chapuy, andiskutiert wurde, ob das möglicherweise mit der Plasma-Eiweiß-Bindung zusammenhängen, also pharmakokinetische Gründe haben könnte. Bei Polatumab sei aber nichts bekannt. Nur eine kurze Nachfrage an den pU, weil die die pharmakokinetischen Studien haben: Ist da irgendetwas aufgefallen? Ist das aus Ihrer Sicht irgendwie plausibel, oder wurde es nicht untersucht? Hatten Sie ohnehin nur Männer in der Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Die normale Pharmakokinetik wurde natürlich durchgeführt. Uns liegen keine Erkenntnisse vor, dass es einen Effekt des Geschlechtes hat. Wir sehen den signifikanten Vorteil für das EFS auf die gesamte Patientenpopulation, sprich Männer und Frauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Müller, also keine weiterführenden.

Frau Dr. Müller: Ich habe nicht erfahren, ob die Plasma-Eiweiß-Bindung in der Pharmakokinetik eine Rolle spielt. Das war eigentlich eher die Frage, als wie Sie das insgesamt bewerten, aber vielleicht haben Sie dazu auch – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es noch etwas, Frau Riplinger? – Nein. Okay, nichts mehr. Dann Frau Wernecke, war Ihre Frage beantwortet, Nachfrage?

Frau Wernecke: Nein. Die ist eindeutig beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Herrn Kranz vom IQWiG und dann Herrn Jantschak von der KBV.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich glaube, zum multiplen Testen können wir sicherlich lange methodisch diskutieren. Darauf möchte ich nicht weiter eingehen. Wir schauen uns die Daten erst einmal so an, wie sie zum Signifikanzniveau 0,05 sind, und da hat

sich diese Effektmodifikation gezeigt. Ich habe zunächst eine Frage an den pU zu Polatuzumab in der Erstlinie: Es ist so, dass Sie im SAP Auswertungen explizit für HTA geplant haben. Sie haben auch geplant, dazu explizit separate Berichte zu erstellen. Diese Auswertungen lagen im Dossier nicht vor. Daraufhin hat der G-BA diese Berichte noch einmal explizit bei Ihnen angefragt, auch das ohne Erfolg. In der Stellungnahme haben Sie die präspezifizierten Auswertungen für HTA zwar nachgereicht, aber sie nicht gemäß den Vorgaben der Dossievorlage aufbereitet. Es fehlen zum Beispiel die Subgruppenanalysen, was nicht sachgerecht ist. Darüber hinaus haben Sie auch im Studienprotokoll Auswertungen zu UE von speziellem Interesse und ausgewählte UE präspezifiziert. Im Studienbericht hingegen findet man nur Auswertungen zu Adverse Events of Particular Interest.

Ich möchte an dieser Stelle betonen, dass dieses Vorgehen keine gute wissenschaftliche Praxis darstellt. Daher zunächst meine Frage: Mit welcher Rationale sind Sie von der ursprünglichen Planung der Endpunktauswertungen abgewichen? Dazu haben wir nichts in den Studienunterlagen gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Ladinek, bitte.

Herr Ladinek (Roche): Sie sprechen mehrere Themen an. Zunächst ist der wichtige Punkt festzuhalten. Dem IQWiG lagen alle Dokumente ohne Unkenntlichmachung vor. Wir haben uns, wenn man das Dossier schreibt, mit der Frage beschäftigt, welche Endpunkte wir darstellen. Die Endpunkte, die Sie ansprechen, sind die komplette Remission zum Monat 24, das ereignisfreie Überleben, in das alle Folgetherapien eingehen, und die B-Symptomatik. Es ist so, dass bisher keine dieser Operationalisierungen bei Nutzenbewertungen berücksichtigt worden ist. Deshalb haben wir uns entschieden, als wir das Dossier aufgesetzt haben, diese Endpunkte nicht darzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Ladinek. – Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Das war nicht meine Frage. Meine Frage war: Warum sind Sie von den ursprünglichen Auswertungen abgewichen, die Sie im SAP präspezifiziert haben? Dort steht explizit, Sie wollen diese Auswertung machen. Sie wollen dazu Berichte erstellen. Die haben Sie nicht erstellt, und die liegen uns nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stuwe.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Das übernehme ich gerne. Vielen Dank. In dem Fall, den wir hier haben, ist es tatsächlich so, dass in dem SAP angemerkt war, dass diese drei Endpunkte separat berichtet werden sollen. Diese Berichte wurden nicht angefertigt. Wir verstehen diese Kritik, weil das zur Folge hat, dass die Analysen nicht im CSR vorhanden waren. Wir haben auf Nachfrage des IQWiG diese Analysen durchführen lassen, also das rechnen lassen, und die Ergebnisse mit der Stellungnahme eingereicht. Somit liegen dem IQWiG die vollumfänglichen Daten vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Gut, ich nehme das so mit. – Dann habe ich eine weitere Nachfrage dazu. Warum haben Sie in den öffentlich verfügbaren SAP-Versionen explizit den Abschnitt für HTA-Bewertungen geschwärzt? Dadurch ist es für die Öffentlichkeit nicht mehr einsehbar, dass Sie diese Auswertung explizit für HTA-Bewertungen geplant haben, und der Leser dieser öffentlichen Protokolle würde sich natürlich fragen, warum finde ich diese Auswertung nicht in den HTA-Bewertungen? Durch die Schwärzung kann er nicht mehr nachvollziehen, dass Sie das eigentlich explizit geplant haben. Also, was ist die Rationale für diese Schwärzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stuwe.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Vielleicht kann ich noch Hintergrund dazu geben. Es handelt sich um Dokumente, die durch die Veröffentlichung im New England Journal of Medicine in den öffentlichen Raum kamen. Deshalb ist es ein ganz normales Vorgehen, dass wir hier Dokumente teilweise unkenntlich machen. Da geht es um Betriebs- und

Geschäftsgeheimnisse oder andere sensible Daten, auch personenbezogene Daten. Hier wurden nun in einer Teilüberschrift die drei Worte vor HTA-Assessment geschwärzt. Aus unserer Sicht wäre das nicht notwendig gewesen. Von daher kann ich das leider auch nicht erklären. In der Konsequenz ist es aber dennoch so, dass Ihnen als IQWiG die vollständig ungeschwärzten oder unveränderten Unterlagen vorlagen. Das heißt, Sie haben Einsicht gehabt, worum es sich hier handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Ich nehme das so mit. – Ich hätte noch eine Frage zur Kuration. Wir haben gehört, das Behandlungsziel im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Heilung. Wir haben uns das angeschaut. Die EFS-Rate ist zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Ereigniszeitanalyse ist knapp statistisch signifikant. Jetzt zeigen die von Ihnen nachgereichten Analysen zur Rate der kompletten Remission zum Monat 24, dass die Behandlung mit Polatuzumab-Vedotin nicht dazu führt, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kuration statistisch signifikant erhöht wird. Planen Sie, dass diese Daten auch veröffentlicht werden? Das ist eine relevante Information sowohl für die Ärzte als auch für die Patienten, dass die Chance auf eine Kuration zum Monat 24 mit Polatuzumab nicht statistisch signifikant höher ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? – Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Sie sprechen den Endpunkt CR zum Zeitpunkt 24 Monate an. Aus unserer Sicht ist das ganz klar nur eine Momentaufnahme. Es sagt also nur aus, wie zum Zeitpunkt 24 Monate für jeden Patienten die Remissionsrate ist. Ist dieser Patient in Komplettremission? Ja oder nein? Es sagt nicht unbedingt etwas dazu aus, ob diese Remission anhaltend von der Erstlinientherapie ist. Wenn man auf diesen Endpunkt schauen möchte, wenn man sich die Frage beantworten möchte, was die Erstlinientherapie bringt, in dem Fall eine Therapie mit Pola-R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, und wie lange diese Patienten dann tatsächlich ab Therapie in einer Komplettremission sind, dann kann man auf den Endpunkt Verhindern von Rezidiven, also operationalisiert DFS, schauen. Hier sehen wir einen signifikanten Vorteil für Pola-R-CHP. Dieser Endpunkt ist aus unserer Sicht für den Patienten sehr viel relevanter und aussagekräftiger als diese einzelne Momentaufnahme, nur Komplettremission zum Monat 24.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Riplinger. – Herr Kranz, das nehmen Sie zur Kenntnis, oder kommentieren Sie das?

Herr Dr. Kranz: Das nehme ich zur Kenntnis. Nur eine Anmerkung zum DFS: Das Problem beim DFS ist, dass das keine Auswertung der ITT-Population darstellt, sondern dort nur die Patientinnen und Patienten eingehen, die eine Komplettremission erreichen. Alle anderen fallen heraus. Das heißt, das gibt uns kein vollständiges Bild der Kuration der Patientinnen und Patienten.

Ich hätte noch eine weitere Nachfrage, Herr Professor Hecken, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Kranz: Es geht um die MMRM-Auswertungen. Wir haben in der Dossierbewertung detailliert beschrieben, warum die vorgelegten MMRM-Auswertungen zu den PROs ohne weitere Informationen nicht geeignet sind. Für die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten haben Sie zwar Informationen nachgereicht, aber es bleibt uns immer noch unklar, ob die Auswertungen hinsichtlich der Rückläufer eigentlich geeignet sind. Insbesondere bleibt nach den Angaben in der Stellungnahme offen, ob in die Effektschätzung zu Monat 24 auch Werte von Patienten von früheren Visiten eingehen, auch wenn diese zu Monat 24 keine Erhebung mehr hatten. Es bleibt weiterhin unklar, ob die

mittlere Änderung über den Studienverlauf bis Monat 24 oder die Änderung zu Monat 24 vorgelegt wurde. Können Sie das gegebenenfalls noch aufklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Martin, bitte.

Herr Martin (Roche): Zu Ihrer Frage zu den MMRM: Die MMRM, die wir geliefert haben, entsprechen den MMRM, die wir bereits im Orphan-Dossier geliefert hatten. Es sind auch die, die im CSR dargestellt wurden, und die haben wir hier auch wieder dargestellt. In der Bewertung vom G-BA im Orphan-Verfahren war angemerkt worden, dass die Stratifikationsvariablen nicht mit drin waren. Das haben wir berücksichtigt, und das ist jetzt im Volldossier dabei.

Zu Ihrer Frage zu diesen Patienten: Bei MMRM ist es so, dass die Patienten, die einen Baseline-Wert und einen Wert zu der jeweiligen Visite haben, den größten Einfluss auf den entsprechenden Schätzer haben. Das ist diese Zahl, die Sie in den Outputs finden. Selbstverständlich kommen alle Beobachtungen von den Patienten, die sowohl einen Baseline-Wert und irgendeinen Post-Baseline-Wert haben, in die Auswertung hinein. Das heißt, Sie haben die vollständige PRO- evaluable Population in den Auswertungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Martin. – Herr Kranz, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Kranz: Das ist ausreichend klargeworden. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak, KBV, danach Frau Holtkamp, Patientenvertretung. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat kritisiert, dass die Nachsorgeuntersuchung mit Bildgebung letztendlich aufgrund der großen Häufigkeit nicht dem deutschen Therapiestandard entsprechen würde und dass keine Angaben dazu vorlagen, ob die Ergebnisse aus der Bildgebung anderweitig noch einmal bestätigt wurden. Wir hatten im Rahmen der Erstbewertung diskutiert, dass hier möglicherweise eine Falsch-Positiv-Rate verzerrenden Effekt haben könnte. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen?

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

Frau Dr. Riplinger (Roche): In der Studie war es so, dass das Ansprechen, wie Herr Jantschak gerade sagte, zu den unterschiedlichen Zeitpunkten über PET-CT dokumentiert wurde. In einer klinischen Studie ist es immer das Ziel, möglichst viele Daten zu erheben, um damit einen reichen Datenschatz zu haben, um mögliche unterschiedliche Dinge dort ableiten zu können. Es ist auch üblich, das zu machen, um eine Sicherheit in der Versorgung klarzustellen. Die deutschen Leitlinien sehen das so nicht vor. Wir haben hier allerdings das EFS und die anderen Ergebnisse durch den Prüfarzt berichtet mit drin. Sie sprechen diese Reevaluierungen an. Nachdem eine Eingabe in den Studiendatenbanken gemacht wurde, gab es hier keine Reevaluierung der vom Prüfarzt gemachten Angaben in den Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage? Ich glaube es nicht.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe mitgenommen, dass keine Reevaluierung stattfand. Das Problem besteht weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riplinger, können Sie das noch mal bestätigen?

Frau Dr. Riplinger (Roche): Ja, ich kann das bestätigen. Die Daten, die einmal eingegeben wurden, werden nicht mehr verändert. Es oblag den Prüfarzten, diese Angaben zu machen, und mit diesen Daten wurden die Analysen durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann hat Frau Wernecke noch eine Frage zur Nachsorge, danach Frau Holtkamp.

Frau Wernecke: Der eine Punkt war genau, dass wir diese Daten nicht haben. Zum anderen war es noch die Frage, ob das dem Versorgungsalltag in Deutschland entspricht. Daher meine Bitte um Einschätzung der Kliniker, wie da der aktuelle Stand in der Nachsorge ist. Wie häufig werden die Kontrolluntersuchungen durchgeführt? Welchen Stellenwert hat da so eine Bildgebung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe als erstes Herrn Professor Lenz, der sich gemeldet hat.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Es ist generell so – das gilt nicht nur für die POLARIX-Studie, sondern für alle Studien, an denen wir teilnehmen –, dass eine Nachsorge und die Kontrolluntersuchungen im Rahmen von klinischen Studien intensiviert laufen. Klinischer Alltag, wenn wir jetzt über den Standardpatienten reden, ist, dass man vier bis sechs Wochen nach Beendigung der Therapien ein PET-CT macht und dann den Patienten alle drei Monate nachsorgt. Eine dezidierte Festlegung der Leitlinie, wie oft eine Bildgebung zu machen ist, gibt es nicht. Es wird abgeraten, regelhaft CT-Untersuchungen oder PET-CT-Untersuchungen durchzuführen, außer es liegt ein klinischer Verdacht vor. Nach zwei Jahren geht man auf einen halbjährlichen Rhythmus, nach fünf Jahren auf den jährlichen Rhythmus. Eine genaue Festlegung, ob Ultraschall zum Beispiel gemacht werden soll, gibt es nicht. Aber es gilt generell, dass die Nachsorge im Rahmen des Standardpatienten weniger intensiv mittels Bildgebung betrieben wird als im Rahmen von klinischen Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wernecke, okay?

Frau Wernecke: Vielen Dank, das reicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, dann Frau Holtkamp, PatV.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe zwei Fragen zu dem Dossier im Rezidiv und eine Frage zur Erstlinie. Bei der Rezidiv-Situation interessiert mich, welchen Stellenwert die Chemo-Immuntherapie noch hat. Ich sehe sie noch im Therapie-Algorithmus bei den Nicht-Hochdosis-Fähigen und den Nicht-CAR-T-Fähigen. Mich interessiert von den Klinikern, welchen Stellenwert das hat und welche Schemata genau zum Einsatz kommen.

Die zweite Frage ist: Sie hatten das als Alternative oder als Überbrückungstherapie zur CAR-T-Zelltherapie bezeichnet. Da habe ich noch im Hinterkopf, dass Bendamustin eventuell ein Problem für die T-Zell-Fitness ist. Können Sie dazu bitte auch ausführen?

Die Frage zur Erstlinie ist der Stellenwert. Welche Rolle spielt dieses neue Schema R-CHP gerade im Vergleich zu R-CHOEP und R-CHOP bei den Patienten mit Ipi 2 bis 5?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Professor Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ja, rollen wir das Feld von hinten auf. Herr Professor Lenz hat das auf dem Lugano-Meeting gezeigt. Erstlinie: Pola-R-CHP versus dem eigentlich nur in Deutschland etablierten R-CHOEP. Es ist eigentlich so, dass beide vergleichbar sind, die Hochrisiko-IPI-Patienten, aber das Pola-R-CHP wesentlich besser verträglich ist. Herr Lenz kann gleich noch etwas dazu sagen, aber im Wesentlichen ist es so, dass das R-CHOEP seitdem eigentlich flächendeckend nicht mehr eingesetzt wird und durch das Pola-R-CHP bei Hochrisikopatienten, also risikoadaptiert, IPI 2 und höher, je höher, desto deutlicher der Effekt, eingesetzt wird.

Die zweite Frage, die Sie hatten, war zum Effekt von Bendamustin für T-Zell-Fitness und wo genau das Pola-BR in den Therapielinien eingesetzt wird. Wie Herr Lenz vorhin ausgeführt hat, spielt die Hochdosisfähigkeit, einer der zentralen Faktoren in der Leitlinie, keine große Rolle

mehr, sondern es ist durch den Begriff der CAR-T-Zell-Fähigkeit ersetzt worden. Das heißt, im Rezidiv ist es so, dass geschaut wird, ob ein Patient prinzipiell CAR-T-Zell-fähig ist, weil wir denken, es ist die effizienteste Zweitlinientherapie. Wie Sie gesagt haben, braucht man bei den allermeisten Patienten dafür eine Brückentherapie, weil es sich um eine aggressive Erkrankung handelt. Die findet häufig statt. Diese Brückentherapie mit Polatuzumab und Rituximab, meist mit einem deutlich reduzierten Bendamustin oder Auslassen von Bendamustin, bevor die T-Zellen abgesammelt werden, weil genauso, wie Sie es gesagt haben, das Bendamustin die T-Zell-Fitness stört. Sobald die T-Zellen abgesammelt wurden, kann man das Bendamustin dann dazunehmen. Das ist ein sehr effizientes Bridging-Therapiekonzept und auch für die Patienten, die es nicht vorher bekommen haben, nach CAR-T-Zellen, wobei es die seltensten Patienten sind, die man so sehen kann. Das wären meine Antworten auf die drei Fragen.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Als Ergänzung: Zum R-CHOEP hat Herr Chapuy alles perfekt zusammengefasst. Das spielt, glaube ich, in Deutschland nur noch wenig eine Rolle. Das ist wirklich in dem jungen Hochrisikokollektiv durch Pola-R-CHP durch diese Analyse abgelöst. Noch zur Frage, welchen Stellenwert die Immunchemotherapie hat: Ich denke, sie hat zunehmend einen kleineren Stellenwert, aber es gibt schon noch Substanzen, die wir einsetzen. Wir setzen gerade die platinhaltigen Chemotherapien immer noch ein, vor Bridging, vor CAR-T-Zellen, zum Beispiel bei jungen Patienten, DHAP, ICE oder GDP, jeweils in Kombination mit Rituximab und bei den nicht fitten Patienten zu einem gewissen Grad auch noch das R-GemOx, auch wenn man natürlich deutlich innovativere Ansätze hat. Ich denke, trotzdem wird die Chemoimmuntherapie noch bleiben. Es gibt sicherlich auch innovative Konzepte, wie man in Zukunft diese Chemoimmuntherapie mit neuen Substanzen kombinieren wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur eine kurze Ergänzung: Frau Holtkamp hat darauf angespielt, dass unsere Empfehlung in der Stellungnahme hieß, dass wir uns auf die Stadien 2 bis 5 fokussieren. Stadium 1 ist raus, müssen wir kritisch sagen. Stadium 1 würden wir weniger aggressiv behandeln. Aber wenn ich es richtig gezählt habe, war in der Studie ein einziger Patient in diesem Stadium, sodass das, glaube ich, insgesamt der Studienlandschaft entspricht. Der letzte Punkt ist: Es gibt bei uns durchaus eine Diskussion, dass Polatuzumab dann in die Zweit- und Drittlinie gehört, wenn die Patienten in der Erstlinie damit behandelt wurden. Das war bei der ersten Bewertung hier nicht absehbar, aber das ist, glaube ich, im Moment eine offene Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Teilweise, vielen Dank. Was mir noch nicht ganz klar ist, ist die Abgrenzung zu R-CHOP. R-CHOEP ist klar, das ist anscheinend nicht mehr im Einsatz oder fast nicht mehr. Wie sieht es mit R-CHOP aus? Wie sieht es mit diesem Schema aus, das konkret in der Studie gemacht wurde, das BR? Was hat das für einen Stellenwert?

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Natürlich können wir als drei Kliniker nur einen begrenzten Einblick in die Therapielandschaft geben. Wie gesagt, sind wir an der Leitlinie beteiligt, sprechen aber natürlich mit unseren Kolleginnen und Kollegen. Mein Eindruck ist, dass das Pola-R-CHP das R-CHOP in weiten Teilen im IPI-Segment 2 bis 5 abgelöst hat oder dabei ist, es abzulösen. Das ist das präferierte Regime, das jetzt in Deutschland eingesetzt wird. Wir sehen diese Effekte. Wir reden heute über Deutschland, aber es sich lohnt auch ein Blick in andere Länder. Wir sehen diesen Effekt in den Ländern, in denen Pola-R-CHP auch zugelassen und reimbursed ist,

zum Beispiel in Großbritannien. Dort ist in diesem Segment genau wie in Deutschland eigentlich das präferierte Schema Pola-R-CHP, und das R-CHOP wird eigentlich, das hat Herr Wörmann gesagt, nur noch in den Niedrigrisikobereichen IPI 0 und 1 eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Und das BR – Bendamustin/Rituximab?

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Das spielt nur bei den Patienten als Erstlinientherapie eine Rolle, die für eine R-CHOP- oder R-CHOP-ähnliche Behandlung nicht fit genug sind. Wir haben eigentlich davon immer abgeraten, weil das Benda-R beim diffusen großteiligen Lymphom nur eine sehr geringe Wirksamkeit hat und insofern deutlich anders ist, als von eher langsam wachsenden indolenten Lymphomen zu betrachten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank, dann ist es klar. – Noch eine Rückfrage zu der Anmerkung von Herrn Wörmann: Ich habe Sie richtig verstanden, dass sich das auf die Retherapie bezog und dass Sie meinen, dass noch unklar ist, ob man es machen kann oder nicht, richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Diskussion ist sicher heterogen. Der übergeordnete Punkt ist, die Studie zu BR wurde durchgeführt, als es nicht in der Erstlinie durchgeführt wurde. Das heißt, es ist ein anderes Kollektiv. Wir haben jetzt Patienten, die damit dominant in der Erstlinie therapiert wurden. Die Daten, die Herr Lenz zitiert hat, ist eine Hazard Ratio von 20 Prozent Verbesserung, also 0,2. Das ist ein relevanter Vorteil, und das ist der Grund, warum die Kolleginnen und Kollegen davon überzeugt sind, das zu tun, weil in dieser Entität seit der Einführung von Rituximab so ein Sprung nicht mehr erlebt wurde.

Offen ist, wenn einer nach so einem Regime relativ kurzfristig rezidiert, ob dann Polatuzumab wieder eingesetzt werden kann. Dazu fehlen uns die Daten, weil die andere Studie anders aufgelegt wurde. Insofern es ist offen, und jetzt können wir einen Analogieschluss zu allen anderen Medikamenten machen. Da werden wir uns zurückhalten, das im Rezidiv wieder einzusetzen, wenn es in der Erstlinientherapie Resistenzhinweise gibt. Aber es ist wirklich offen, ob man es nach drei, vier Jahren in einer bestimmten Situation nicht doch noch einsetzen darf. Das kann ich nicht sagen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine mehr. Herr Professor Wörmann, Sie haben noch mal die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung. Es gab am Anfang die Frage nach der Neutropenie. Die stand noch im Raum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. Wie schätzen Sie diese febrilen Neutropenien ein? Die waren adressiert worden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Das ist eine Situation, die wir hier schon öfter diskutiert haben. Wie können wir Überleben, gegenüber einer bestimmten Nebenwirkung aufrechnen, und nach welcher Methodik tun wir das? Bei uns würden wir üblicherweise so vorgehen, dass wir dann den Wert, den wir durch die Überlebenszeit und den Event-free-Survival-Überlebensgewinn haben, gegen eine kritische Nebenwirkung aufrechnen. Kritische Nebenwirkungen wären entweder das Risiko der Sterblichkeit – sie sterben daran, das ist dann aber ein Event – oder eine Langzeitnebenwirkung wie bei einer schweren Polyneuropathie, wodurch die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt würde. Das würde auf die Neutropenie nicht zutreffen. Neutropenie ist das, was am meisten in diesen Kliniken überwacht wird. Jeder Patient ist darauf geeicht, beim Auftreten von Fieber über 38 sofort eine Klinik aufzusuchen,

auch notfallmäßig. Deshalb nehmen wir das hochernst, und alle Strategien sind darauf gerichtet, würden das aber nicht als Grund sehen, das Regime nicht zu empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Dann schaue ich noch einmal in die Runde. Es gibt keine Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich Frau Dr. Stuwe noch einmal das Wort. Sie dürfen, wenn Sie möchten, eine kurze Bilanz der letzten Stunde ziehen.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Vielen Dank. Das möchte ich gerne. Danke für die Diskussion, die Fragen und die Anmerkungen. Wenn ich den Rückblick wieder in beide Verfahren aufteile, ist im Verfahren ab der zweiten Therapielinie klargeworden, dass es sich um ein stark wandelndes Therapiefeld handelt und dass Polatuzumab nach wie vor eingesetzt wird und eine relevante Therapieoption darstellt. Vor allem in den späteren Linien profitieren die Patienten von Polatuzumab. Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien haben wir gehört, dass sich neben den in der zweiten Linie genannten Therapien für Polatuzumab auch die CAR-T-Zelltherapien etabliert haben. In der dritten Linie können CAR-T-Zelltherapie und nach CAR-T auch die bispezifischen Antikörper eingesetzt und als zVT gesehen werden. Wir würden es begrüßen, wenn sich im Beschluss bezüglich der zVT noch etwas ändern würde.

Im Verfahren zur ersten Linie haben wir gehört, dass Polatuzumab-R-CHP einen sehr hohen Stellenwert hat und eingesetzt wird. Das ist durch die gute Verträglichkeit begründet, wie wir gerade gehört haben. Wir haben aus der Klinik gehört, dass der Endpunkt EFS ein geeigneter Endpunkt ist, den klinisch relevanten Nutzen von Polatuzumab methodisch sauber nachzuweisen, und hier bildet Polatuzumab ein sehr hohes kuratives Potenzial aus. In der ersten Therapielinie hat laut der Kliniker das Geschlecht der Patienten keine therapeutische Relevanz. Dass die beobachtete Effektmodifikation keine klinische Konsequenz hat, haben wir gehört. Es gibt also keinen Grund, Frauen die Therapie vorzuenthalten. Die gezeigten patientenrelevanten Effekte gelten für alle Patienten.

Zusammengenommen haben wir hier drei patientenrelevante Endpunkte. Das sind das ereignisfreie Überleben, das Verhindern von Progressen und das progressionsfreie Überleben, die in mehreren Operationalisierungen statistisch signifikante Vorteile zeigen und damit zeigen, dass Polatuzumab einen klinisch relevanten Vorteil bringt. Die Lebensqualität haben wir mit der präspezifizierten Methodik ausgewertet. Auch hier ist die Behandlung mit dem Vergleichsarm vergleichbar, wohlgemerkt bei erhöhter Effektivität. POLARIX ist eine sehr hochwertige Studie mit einer hohen Aussagekraft, und sie zeigt, dass Polatuzumab in der Erstlinientherapie die beste kurative Therapie ist.

Daher sehen wir in den Daten einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Nun bedanke ich mich noch einmal für die Aufmerksamkeit, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Stuwe, an Sie und Ihr Team. Danke an Herrn Professor Lenz, Herrn Professor Chapuy, Herrn Professor Wörmann dafür, dass Sie uns als Experten zur Verfügung standen. Wir werden das zu wägen haben, was in der letzten Stunde diskutiert worden ist. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen restlichen Tag. Ich unterbreche die Sitzung bis 13 Uhr. Danke.

Schluss der Anhörung: 12:30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-304-z Polatuzumab Vedotin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Polatuzumab Vedotin

[zur Behandlung des nicht vorbehandelten diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand: 18. Oktober 2023:

§ 4 - Ausgeschlossene Methoden

- Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Polatuzumab vedotin L01FX14 Polivy	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).
Chemotherapeutika	
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Busulfan Generisch L01AB01	Busilvex, gefolgt von Cyclophosphamid (BuCy2), wird bei erwachsenen Patienten zur Konditionierung vor einer konventionellen hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet, wenn die Kombination als die bestgeeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird.
Carmustin Generisch L01AD01	Carmustin ist als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Konditionierungsbehandlung vor einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Morbus Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom)
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Doxorubicin L01DB01 generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)

Glucocorticoide

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zystostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methyl- prednisolon H02AB04 generisch	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]“
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Monoklonale Antikörper	
Rituximab L01FA01 MabThera	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-304-z (Polatuzumab Vedotin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	19
Referenzen.....	23

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CNS IPI	central nervous system international prognostic index
CR	complete response
DFS	disease-free survival
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
ECRI	Emergency Care Research Institute
EFS	event-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
R-ACVBP	Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison
R-CEOP	Rituximab, Epirubicin, Cyclophosphamid, Vinblastin, Prednison
R-CHP-Polatuzumab	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison, Polatuzumab vedotin
R-CHOEP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
R-COMP	Rituximab, Cyclophosphamid, non-pegylated liposomal doxorubicin, Vincristin, Prednison
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung Erwachsener mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL)*, *primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *folikuläres Lymphom* und *T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (THRBCL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 12.01.2023 durchgeführt, die folgende am 27.09.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1293 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Ma SY et al., 2020 [3].

Upfront autologous stem cell transplantation for untreated diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we performed this meta-analysis to rationally evaluate and summarize existing evidences on the role of HDCASCT as a first-line treatment in high-intermediate and high-risk patients with DLBCL

Methodik

Population:

- high-intermediate- or high-risk patients with DLBCL
- Pat. mit ZNS-Befall oder Immunschwäche ausgeschlossen

Intervention:

- Chemotherapie plus Rituximab plus ASCT

Komparator:

- Chemotherapie plus Rituximab

Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2019, Medline, Cochrane Library, Embase, Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 Studien (N=1.811), davon 4 RCTs (N=896)

Charakteristika der Population/Studien (nur RCTs):

- Medianes Alter 48-53 J.

Qualität der Studien:

- Alle RCTs unverblindet, hohes Biasrisiko

Studienergebnisse (nur RCTs):

- OS:

- Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, keine Interaktion nach IPI-Score
- AEs Grad ≥ 3 : mehr Ereignisse im Transplantationsarm
 - Anämie: RR = 3.75, 95%CI 2.45–5.74, $p < 0.00001$
 - Neutropenie: RR = 1.88, 95% CI 1.12–3.14, $p = 0.02$
 - Thrombozytopenie: RR = 11.47, 95% CI 5.94–22.12, $p < 0.00001$
 - Infektionen: RR = 4.37, 95%CI 2.30–8.32, $p < 0.0001$
 - Kardiale Erkrankung: RR = 3.76, 95% CI 2.16–6.56, $p < 0.0001$
 - Gastrointestinale Symptome: RR = 4.27, 95% CI 2.37–7.70, $p < 0.00001$

Anmerkung/Fazit der Autoren

High-intermediate or high-risk untreated patients with DLBCL only achieved short-term survival benefit with the upfront ASCT.

Kommentare zum Review

Schlussfolgerung der Autoren unter Berücksichtigung der non-RCTs; die RCTs zeigten keinen Überlebensgewinn durch ASCT

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [4].

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben¹, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards
- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databased used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards
- [...] searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation [...] Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

Update information

Minor changes since publication

¹ In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual').

October 2021: We added links to HIV in Europe's HIV indicator conditions and NICE's guideline on HIV testing to section 1.1 on diagnosis. See the surveillance report on HIV indicator conditions for more information.

LoE

Tabelle 1: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Empfehlungen

4.4 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

4.4.1 Radiotherapy in first line treatment

Clinical question: The role of consolidation radiotherapy in first-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma.

Consider consolidation radiotherapy delivering 30 Gy to sites involved with bulk disease at diagnosis for people with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma that has responded to first-line immunochemotherapy. For each person, balance the possible late effects of radiotherapy with the possible increased need for salvage therapy if it is omitted, and discuss the options with them.

4.4.1.1 Clinical evidence

Evidence came from four cohort studies (one prospective).

Compared to immunochemotherapy alone, immunochemotherapy + consolidation radiotherapy is associated with similar or longer overall survival (4 observational studies [Dorth et al., 2012; Held et al., 2014; Marcheselli et al., 2011; Phan et al., 2010]; total N =

1200; very low quality evidence), longer event-free survival (3 observational studies [Dorth et al., 2012; Held et al., 2014; Marcheselli et al., 2011]; total N = 731; very low quality evidence), similar or longer progression-free survival (2 observational studies [Held et al., 2014; Phan et al., 2010]; total N = 939; very low quality evidence), similar or higher rates of complete response (1 observational study [Held et al., 2014]; total N = 470; very low quality evidence), similar or higher rates of treatment-related mortality (1 observational study [Held et al., 2014]; total N = 470; very low quality evidence), and similar or higher rates of treatment-related morbidity (1 observational study [Held et al., 2014]; total N = 470; very low quality evidence).

Trade-off between clinical benefits and harms

The GC thought that the recommendation may reduce the chance of relapse (and thus the need for intensive chemotherapy salvage therapy) and improve overall survival. The evidence indicated a clinically important improvement in overall survival and progression free survival with radiotherapy.

The GC acknowledged the possible treatment related adverse events at the treatment site. There is a risk of both short term effects (e.g. transient skin, mucosal and gastrointestinal reactions) and potential late effects of radiotherapy (e.g. skin pigmentation, dry mouth, functional gastrointestinal disturbance). Evidence about treatment related toxicity was limited to a single study which suggested little effect on treatment toxicity when radiotherapy is added to treatment.

The GC considered that the benefits of increased overall survival and potential reduction in the need for intensive chemotherapy salvage therapy for patients, outweighed the risks associated with radiotherapy, particularly as the short term morbidity would only occur during active treatment.

The focus of the evidence review was not the optimal dose of radiotherapy, however the GC thought that it was important to state dose level in the recommendation in order to confirm best practice. Therefore, they used clinical consensus, experience and evidence from a trial comparing radiotherapy doses to recommend a radiotherapy dose of 30Gy (best practice based on a randomised controlled trial [Aviles et al, 2005] comparing varying dose levels of radiotherapy in the target population included in the PICO reporting no additional local control or survival benefit of doses above 30Gy).

The GC considered that the recommendations would consolidate current practice, providing clarity on the treatment pathway in the patient populations and lead to reduced variation in practice.

Referenzen

- Avilés A, Neri N, Delgado S, Pérez F, Nambo MJ, Cleto S, et al. Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma: the role of radiotherapy. *Medical Oncology* 2005;22:383-387.
- Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, Diehl LF, Beaven AW, Coleman RE, et al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:762-767.
- Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, et al. Role of radiotherapy to bulky disease to elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-1128.
- Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, Liardo EV, Morabito F, Baldini L, et al. Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1867-1872.
- Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4170-4176.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2022 [1,2].

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie Version 1.0

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Juni 2020, Medline, Embase, Cochrane Central, GIN

LoE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

Erstlinientherapie junger Patient*innen (≤ 60 Jahre)

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit hoher Tumorlast kann eine Vorphasetherapie mit Prednison durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Bei allen jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit soll außerhalb von klinischen Studien in kurativer Intention eine Immunchemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP-ähnlichem Protokoll durchgeführt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊕: OS ⊕⊕⊕⊖: PFS ⊕⊕⊕⊖: EFS/FFS/DFS ⊕⊕⊕⊕: safety	
	Konsens	
6.4	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit hohem CNS-IPI und ohne Kontraindikationen kann eine ZNS-Prophylaxe mit systemischen, hochdosierten Methotrexat erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Eine Chemotherapie gemäß dem CHOP-Schema ist bei gleicher Effektivität anderen Regimen hinsichtlich der Toxizität überlegen [205]. In verschiedenen prospektiven Studien konnte in allen Subgruppen eine entscheidende Therapieverbesserung durch Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab erzielt werden [113], [203], [204], sodass der aktuelle Therapiestandard eine R-CHOP basierte Chemotherapie darstellt. Hiermit können Heilungsraten von 60-70% erzielt werden [206]. Durch die Applikation anderer CD20-Antikörper wie Obinutuzumab konnten keine

Verbesserung des Überlebens erzielt werden [207]. Sowohl die Applikation einer R-CHOP Chemotherapie in 14-tägigen wie auch in 21-tägigen Abständen sind hinsichtlich der Lymphomkontrolle gleichwertig. In einer randomisierten Phase 3 Studie zeigte sich kein Unterschied des Gesamt- oder Progression-freien Überlebens nach 6 Zyklen R-CHOP-14 mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab oder 8 Gaben R-CHOP-21 [206]. In verschiedenen retrospektiven und explorativen Analysen führten auch 6 Zyklen R-CHOP-21 zu gleichwertigen Ergebnissen [208], [209], und stellen international den aktuellen Therapiestandard dar.

Therapie junger Patient*innen mit sehr günstiger Prognose

6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit sehr günstiger Prognose (aalPI=0 ohne Bulk) sollen mit 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[57] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit einem age adjusted IPI=0 (Stadium I/II, normwertige LDH, ECOG 0,1) ohne große Tumormassen ($< 7,5$ cm) haben unter Therapie mit 6 Zyklen R-CHOP ähnlicher Regime eine sehr günstige Prognose [113]. Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse prüfte die internationale randomisierte Phase 3 Studie FLYER bei jungen Niedrigrisikopatient*innen die Gabe von 6 Zyklen R-CHOP-21 im Vergleich zu 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab. Sie zeigte, dass die Reduktion um 2 Zyklen Chemotherapie zu gleichwertigen Therapieergebnissen bei gleichzeitiger Reduktion der akuten Nebenwirkungen führt [57]. Die statistischen Kriterien der Nichtunterlegenheit von 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab gegenüber 6 Zyklen R-CHOP waren erfüllt. Daher stellt die Gabe von 4 Zyklen CHOP-21 in Kombination mit 6 Gaben Rituximab den aktuellen Therapiestandard der jungen Niedrigrisikopatient*innen dar.

Therapie junger Patient*innen mit erhöhtem Risiko

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko sollte eine der folgenden Behandlungsalternativen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bei aaIPI 1: R-ACVBP • Bei aaIPI 2-3: R-CHOEP • Bei IPI 2-5: R-CHP Polatuzumab 	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[130] , [220] , [221] , [222] , [223] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben [R-CHOEP] ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben [R-CHOEP] ⊕⊕⊕⊕: Ereignisfreies Überleben [R-CHOEP] ⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse [R-CHOEP] ⊕⊕⊕⊕: Ansprechrates [R-CHOEP] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben [R-CHP-Polatuzumab] ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben [R-CHP-Polatuzumab] ⊕⊕⊕⊕: EFS [R-CHP-Polatuzumab] ⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Bei Patient*innen mit erhöhtem Risikoprofil haben verschiedene intensive Regime vielversprechende Ergebnisse in klinischen Studien gezeigt.

Junge Patient*innen mit Niedrig-Intermediärrisiko (aaIPI 1) wurden in einer großen Phase 3 Studie randomisiert zwischen einer Standardtherapie aus 8 Zyklen R-CHOP und 4 Zyklen R-ACVBP (Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison) plus Konsolidierung [202]. Dabei bestand die Konsolidierung aus 2 Gaben Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/Ifosfamid/Etoposid und abschließend 2 Zyklen Cytarabin. Die Patient*innen, die mit R-ACVBP und Konsolidierung behandelt wurden, zeigten ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben sowie einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben (3-Jahres Gesamtüberleben 92% vs. 84%) im Vergleich zu R-CHOP behandelten Patient*innen. Dabei war das R-ACVBP Regime allerdings mit einer deutlich gesteigerten hämatologischen Toxizität sowie gehäufte febriler Neutropenie gekennzeichnet. Aufgrund dieser positiven Phase 3 Studie stellt R-ACVBP für das beschriebene Patientenkollektiv eine Therapieoption dar.

In der randomisierten Phase 3 Studie R-MegaCHOEP wurden junge Hochrisikopatient*innen (aaIPI 2-3) mit 8 Gaben CHOEP-14 oder 4 Gaben des dosisesskalierten MegaCHOEP Regimes, beides in Kombination mit Rituximab, behandelt. R-MegaCHOEP führte zu signifikant mehr Toxizität, aber keinem verbesserten Überleben [130]. Bemerkenswert waren die insgesamt sehr guten Überlebensraten der jungen Hochrisikopatient*innen mit einem Gesamtüberleben von 72% nach 10 Jahren, die mit R-CHOEP-14 behandelt wurden [220]. Aufgrund dieser sehr guten Langzeitergebnisse mit insgesamt sowohl vertretbarer Toxizität als auch nicht signifikant erhöhter Rate von Sekundärneoplasien stellt für junge Hochrisikopatient*innen eine Behandlung mit 8 Zyklen R-CHOEP-14 eine Therapieoption dar. Es gibt allerdings keinen prospektiven randomisierten Vergleich, der einen Vorteil von R-CHOEP gegenüber dem R-CHOP-Regime belegen würde. In einer dänischen Registerstudie bestätigte sich ein signifikanter Vorteil des progressions-freien und auch des Gesamtüberlebens für junge Hochrisikopatient*innen (18-60 Jahre, aaIPI 2-3), die mit R-CHOEP-14 im Vergleich zu R-CHOP-14 behandelt wurden [221]. Auch in einer schwedischen Registerstudie

zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben von Patient*innen im Alter bis zu 65 Jahren, die mit R-CHOEP im Vergleich zu R-CHOP behandelt wurden [222].

Der retrospektive Vergleich von 6 vs. 12 Gaben Rituximab in Kombination mit insgesamt 8 Gaben CHOEP-14 erbrachte keinen signifikanten Vorteil für die weitere Steigerung von Rituximab [224].

In der 2021 veröffentlichten Phase 3 POLARIX Studie wurden Patient*innen im Alter von 18 bis 80 Jahre mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2-5) zwischen 6 Zyklen R-CHOP und 6 Gaben R-CHP in Kombination mit dem Drug-Antibody Conjugate (ADC) Polatuzumab-vedotin randomisiert [223]. Polatuzumab-vedotin bindet an das in der Regel von B-Zellen exprimierte Oberflächenantigen CD79B [225]. Nach Bindung wird Polatuzumab-vedotin von der Zielzelle internalisiert und das Spindelgift MMAE (monomethyl auristatin E) proteolytisch freigesetzt. Patient*innen, die im experimentellen Arm mit R-CHP-Polatuzumab behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes des progressions-freien Überlebens nach 2 Jahren (76.7% vs. 70.2%). Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 28 Monaten zeigte sich bisher kein Unterschied im Gesamtüberleben. Weiterhin zeigte sich keine gesteigerte Toxizität im experimentellen Arm. In einer primär nicht-geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich weiterhin, dass insbesondere ältere Patient*innen, Hochrisikopatient*innen mit einem hohen IPI und Patient*innen mit ABC DLBCL von R-CHP-Polatuzumab profitieren könnten. Diese Beobachtungen müssen in weiteren klinischen Studien bestätigt werden.

Strahlentherapie des DLBCL

6.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall sollen eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[257] ⊕⊕⊖⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

Hintergrund (Ausschnitt):

Eine Zwischenauswertung der OPTIMAL>60 Studie demonstrierte, dass durch die Radiatio von PET-positiven Restbefunden nach Immunchemotherapie das Outcome auf das gleiche Niveau wie für PET-negative Patienten gehoben werden konnte. In dieser Studie wurden ältere Patient*innen (61-80 Jahre) mit günstigem Risikoprofil (IPI=1 und ohne Bulkbefall $\geq 7,5$ cm) randomisiert zwischen 4 Zyklen R-CHOP oder R-CHLIP (liposomales anstatt konventionelles Vincristin). Anschließend wurde ein PET-Staging durchgeführt. Bei negativem PET wurde die Therapie um 4 Gaben Rituximab ergänzt; bei positivem PET-Befund (Deauville-Score 3-5) wurden 2 weitere Gaben R-CHOP/R-CHLIP appliziert und es erfolgte eine lokale Radiatio aller Ausgangsbefälle mit einer involved site Radiotherapie mit 39,6 Gy. Diese PET-gesteuerte Behandlungsstrategie führte bei 82% der Patient*innen zu einer Einsparung von 2 Zyklen Chemotherapie und dem Verzicht auf eine Radiatio. Die frühzeitige Bestrahlung im Falle von PET-positiven Restbefunden konnte die erwartete schlechtere Prognose kompensieren. Das 2-Jahres Gesamtüberleben betrug für dieses ältere Kollektiv 98% [258], [259].

Hierzu korrespondieren die Ergebnisse einer großen retrospektiven kanadischen Auswertung, die 723 DLBCL Patient*innen umfasste und in der die Bestrahlung auf Patient*innen mit PET-positivem Befund (Deauville-Score 4-5) nach Abschluss der Systemtherapie limitiert wurde [257]. Hierdurch konnte die Prognose der nach Chemotherapie PET-positiven und nachbestrahlten Patient*innen nahezu auf die der PET-negativen Patient*innen angehoben werden (Zeit bis zur Progression: 76 % vs. 83 %; $p=0,3$; OS: 80 % vs. 87 % jeweils für 3 Jahre für die bestrahlte bzw. bereits initial PET-negative Subgruppe). Das initiale Vorhandensein eines Bulkbefalls war hierbei kein zusätzlicher Risikofaktor.

Therapie von fitten Patient*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren

6.23	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei älteren Patient*innen (≥ 61 Jahre) mit hoher Tumorlast sollte eine Vorphasetherapie mit Prednison durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
6.24	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Analog zu jüngeren Patient*innen soll auch bei Patient*innen im Alter von 61-80 Jahren ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit eine potentiell kurative Immunchemotherapie nach dem R-CHOP- (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP-ähnlichem Schema erfolgen.	
Level of Evidence	[319]	
⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Unerwünschte Ereignisse	
⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Ansprechen	
	Starker Konsens	
6.25	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Bei älteren Patient*innen (61-80 Jahre) sollte bei IPI 2-5 R-CHP-Polatumab angeboten werden.	
Level of Evidence	[223]	
⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: Ereignisfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse	
	Konsens	

Hintergrund:

Auch für ältere Patient*innen wird prinzipiell eine kurative Chemotherapie nach dem R-CHOP-Schema angestrebt. Die Entscheidung zur Behandlungsfähigkeit richtet sich hierbei nach dem biologischen Alter. Die Therapie-assoziierte Mortalität und Morbidität sind bei älteren Patienten am höchsten zu Beginn der Therapie. Bei diesem sogenannten „First cycle effect“ spielen vor allem ein reduzierter Allgemeinzustand durch das Lymphom, Therapie-assoziierte Infektionen und das Auftreten von Tumolyse-syndrom eine Rolle. Mehrere Studien konnten zeigen, dass durch den Einsatz einer Vorphasen-Therapie mit Prednison (in der Regel 60-100mg über 3-7 Tage), die Therapie-assoziierte Mortalität gesenkt und die generelle Verträglichkeit der Therapie verbessert werden könnte [321], [322]; [323]. Analog zu jüngeren Patient*innen konnte das Überleben vor allem durch die Gabe von Rituximab verbessert werden [319].

In der kürzlich publizierten POLARIX Studie wurden Patient*innen mit erhöhtem Risiko (IPI 2-5) im Alter von 18-80 Jahren eingeschlossen (s. auch Hintergrund zu Kapitel 6.1.1) [223]. Im randomisierten Vergleich zwischen dem Standardarm R-CHOP und dem experimentellen Arm R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-vedotin zeigte sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts Progression-freies Überleben. Dabei kam es zu keiner gesteigerten Toxizität im experimentellen Arm. In einer ungeplanten Subgruppenanalyse zeigte sich unter anderem, dass insbesondere ältere Patient*innen von R-CHP-Polatuzumab profitieren könnten.

Erstlinientherapie sehr alter Patient*innen (≥81 Jahre) oder von Patient*innen mit Komorbiditäten

6.27	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen, die aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten keine Standardtherapie erhalten können, sollte eine dosisreduzierte Therapie mit zum Beispiel R-mini-CHOP oder einer Monotherapie in Verbindung mit Rituximab angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[329] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Unerwünschte Ereignisse	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Die Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes wird auch bei sehr alten Patient*innen (≥81 Jahre) oder bei Vorliegen von schweren Komorbiditäten geprüft. Menschen in fortgeschrittenem Lebensalter sind bezüglich ihrer gesundheitlichen Situation sehr heterogen, so dass das chronologische Alter alleine keine Kontraindikation für einen kurativen Therapieansatz ist. Die individuelle Erfassung der gesundheitlichen Situation erfolgt durch ein geriatrisches Assessment (s. Kapitel 5).

(...)

In einer weiteren diesmal randomisierten Studie untersuchte die Studiengruppe, ob die Addition von Lenalidomide zu R-mini-CHOP zu einer Verbesserung des 2-Jahresüberlebens beiträgt. 249 Patient*innen wurden eingeschlossen. Das mediane Alter der Patient*innen betrug 83 Jahre (Spanne 80-96 Jahre), 24,5% der Patient*innen waren älter als 85 Jahre, 24,5% hatten einen ECOG-PS von 2, 75% von 0-1. Die Addition von Lenalidomid verbesserte das 2-Jahresüberleben nicht, es lag bei 66 bzw. 65,5%, erhöhte allerdings die Toxizität, Grad 3-4 57% vs. 81% [329]. R-Mini-CHOP zählt daher zu den am besten untersuchten Therapieregimen bei sehr alten Patient*innen.

Patient*innen mit Neurotoxizität (periphere Polyneuropathie)

6.28	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei allen Patient*innen soll eine Überprüfung hinsichtlich des Auftretens oder Verschlechterung einer peripheren Polyneuropathie vor jedem Therapiezyklus erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.29	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei vorbestehender Polyneuropathie kann Vincristin gegen Vinorelbine ersetzt werden.	
	Starker Konsens	

Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline

6.30	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad 0	Bei manifester Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) kann Etoposid anstatt von Doxorubicin verwendet werden (R-CEOP).	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[339] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Zeit zur Progression ⊕⊕⊕⊖: Toxizität	
	Starker Konsens	
6.31	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Kontraindikationen gegen konventionelle Anthrazykline kann alternativ liposomales Doxorubicin in die Erstlinientherapie integriert werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[340] , [341] , [342] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechrate ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit ⊕⊕⊕⊖: Rückfallrate	
	Starker Konsens	

Referenzen aus Leitlinien

57. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394:2271-81.

113. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7:379-91.

130. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. 2012;13:1250-9.

203. Habermann T, Weller E, Morrison V, Gascoyne R, Cassileth P, Cohn J, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3121-7.
204. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-985 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116:2040-5.
220. Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M, Altmann B, Glass B, Haenel M, et al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8:e267-77.
221. Gang A, Strøm C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen L, Bukh A, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14 A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. 2012;23:147-53.
222. Wästerlid T, Hartman L, Székely E, Jerkeman M. Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Hematol Oncol.* 2017;35:151-7.
223. Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, Friedberg J, Trněný M, Sharman J, et al. Polatuzumab Vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;386:351-63.
257. Freeman C, Savage K, Villa D, Scott D, Srour L, Gerrie A, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2021;137:929-38.
258. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *J Clin Onc.* 2017;35:7506.
259. Pfreundschuh M, Murawski N, Christofyllakis K. Excellent outcome of elderly patients with favourable-prognosis DLBCL treated with 4 cycles chop/chlip-14 plus 8 applications of rituximab and a pet-based intensification strategy that includes involved-site radiotherapy (IS-RT): results of the first 120 patients of the optimal>60 trial of the dshnhl. *Blood.* 2017;130.
319. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9:105-16.
329. Oberic L, Peyrade F, Puyade M, Bonnet C, Dartigues-Cuillères P, Fabiani B, et al. Subcutaneous Rituximab-miniCHOP compared with subcutaneous Rituximab-miniCHOP plus Lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older. *J Clin Oncol.* 2021;39:1203-13.
339. Moccia A, Schaff K, Freeman C, Hoskins P, Klasa R, Savage K, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv.* 2021;5:1483-9.
340. Fridrik M, Jaeger U, Petzer A, Willenbacher W, Keil F, Lang A, et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group (Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumorthherapie AGMT)(NHL-14). *Eur J Cancer.* 2016;58:112-21.
341. Mian M, Wasle I, Gamerith G, Mondello P, Melchardt T, Jäger T, et al. R-CHOP versus R-COMP: are they really equally effective?. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26:648-52.
342. Sancho J, Fernandez-Alvarez R, Gual-Capllonch F, Gonzalez-Garcia E, Grande C, Gutierrez N, et al. R-COMP versus R-CHOP as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma in patients 60 years: Results of a randomized phase 2 study from the Spanish GELTAMO group. *Cancer Med.* 2021;10:1314-26

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2023) am 26.09.2023

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR "small cleaved cell") AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	#7 OR #8
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	[mh "Lymphoma, B-Cell"]
13	((b-cell OR bcell OR "double-hit" OR Burkitt) AND lymphoma*):ti,ab,kw
14	(BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBL):ti,ab,kw
15	#12 OR #13 OR #14
16	#6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #15
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

#	Suchfrage
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
14	(#13) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.09.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
3. **Ma SY, Tian XP, Cai J, Zhong GZ, Chen X, Huang HQ, et al.** Upfront autologous stem cell transplantation for untreated diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2020;99(6):1311-1319.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. Last update: 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 27.09.2023]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2023-B-304-z**

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt prinzipiell mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hoch-intermediärem Risiko oder hohem Risiko ist alternativ die Therapie mit 6 Zyklen R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin möglich, bei Pat. im Alter zwischen 18 und 60 Jahren auch die Therapie mit 8 Zyklen CHOEP.

Die Heilungsrate von Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom liegt bei etwa 60 - 70%.

Fragestellung

Der Therapiestandard hat sich seit unserer gutachterlichen Expertise vom Dezember 2020 erweitert.

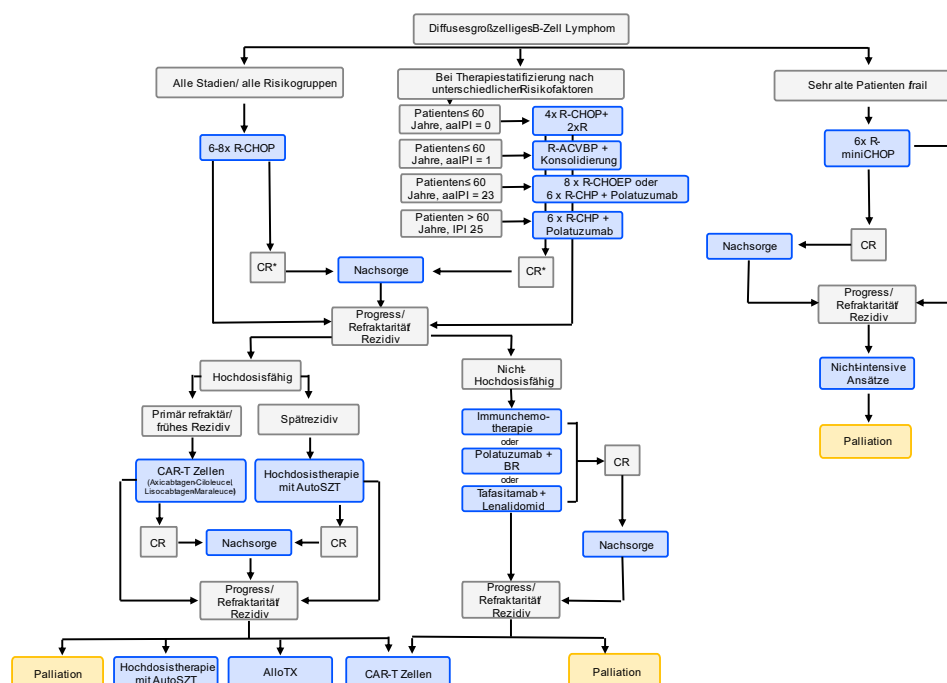
Stand des Wissens

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist eine prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankung. Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Diagnose. Die Behandlung erfolgt in kurativer Intention, sofern Komorbiditäten oder andere Umstände einem kurativen Konzept nicht im Wege stehen [1]. Die Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Abbildung 1: Therapiestruktur bei Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom [1]



Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. Er beinhaltet die Faktoren Alter (\leq vs. $>$ 60 Jahre), Allgemeinzustand (ECOG 0 - 1 vs. \geq 2), Ann-Arbor-Stadium (I, II vs. III, IV), Befall extranodaler Organe (0 - 1 vs. \geq 2 extranodale Organe) und LDH (\leq vs. $>$ obere Normgrenze) in günstiger vs. ungünstiger Ausprägung (0 vs. 1 Punkt) beinhaltet [2]. Anhand der Ausprägung werden vier Risikogruppen unterschieden:

- 0 - 1 Punkte: niedriges Risiko (Gesamtüberleben nach 3 Jahren: 91%);
- 2 Punkte: niedrig-intermediär (81%);
- 3 Punkte: hoch-intermediär (65%);
- 4 - 5 Punkte: hoch (59%).

Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).
<p>Als altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (aaIPI) wird ein auf die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH reduzierter Prognose-Score bezeichnet, in dem die genannten vier Risikogruppen durch 0, 1, 2 oder 3 ungünstige Faktorausprägungen definiert sind. Im Gegensatz zum IPI erlaubt der aaIPI eine Überlebensprognose unabhängig vom Alter.</p> <p>Die Erstlinientherapie erfolgt prinzipiell mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP-Protokoll) [3, 4]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [5]. Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden [6-9].</p> <p>Unterschiedliche Analysen zeigten, dass 6 Zyklen in 21-tägigen Intervallen 8 Zyklen R-CHOP nicht unterlegen sind [10, 11]. Entsprechend stellen 6 Zyklen R-CHOP-21 den internationalen Standard dar. Bei Patient*innen ohne IPI-Risikofaktor kann die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden, ohne dass sich ihre Wirksamkeit verschlechtert [12].</p> <p>Aktuell verändert sich der Therapiestandard bei Patient*innen mit hoch-intermediärem und bei Patient*innen mit hohem Risiko, siehe Abbildung 1. Eine Alternative zu R-CHOP ist R-CHP + Polatuzumab-Vedotin. Hintergrund sind die Ergebnisse der randomisierten Phase 3 Studie POLARIX, in der Patient*innen im Alter von 18 bis 80 Jahre mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2-5) zwischen 6 Zyklen R-CHOP und 6 Gaben R-CHP in Kombination mit dem anti-CD79B „<i>antibody-drug conjugate</i>“ (ADC) Polatuzumab-Vedotin jeweils gefolgt von zwei Applikationen Rituximab randomisiert wurden [13]. Patient*innen, die im experimentellen Arm mit R-CHP-Polatuzumab-Vedotin behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes des progressionsfreien Überlebens nach 2 Jahren (76,7% vs. 70,2%). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 28 Monaten zeigte sich bisher kein Unterschied im Gesamtüberleben. Weiterhin zeigte sich keine gesteigerte Toxizität im experimentellen Arm. Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit R-CHP wurde als Erstlinientherapie zur Behandlung Erwachsener mit DLBCL von der EMA zugelassen.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, neu diagnostiziertem DLBCL“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p>

Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).
Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen enthalten und in dem abgebildeten Therapiealgorithmus dargestellt.
<u>Literatur / Referenzen</u> <ol style="list-style-type: none">1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@view/html/index.html2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329:987-994. PMID:81418773. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet 2013; 381:1817-1826. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60313-X4. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14:525-533. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70122-05. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328:1002-1006. PMID:76807646. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24:3121-3127. DOI:10.1200/JCO.2005.05.10037. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7:379-391. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70664-78. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008; 9:105-116. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70002-09. Sehn L, Congiu AG, Culligan DG et al.: No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. Blood 132 (Supplement 1): 783, 2018. https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116845

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>Fachgesellschaft</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p> <p><i>Fachgesellschaft</i> Prof. Dr. Peter Borchmann (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) Prof. Dr. Georg Lenz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster) Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von nicht vorbehandeltem, neu diagnostiziertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem hoch-intermediären oder hohen Risiko</p>
<ol style="list-style-type: none">10. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2024-2034. DOI:10.1200/JCO.2017.76.8093.11. Poeschel V, Held G, Ziepert M et al. Four Versus Six Cycles of CHOP Chemotherapy in Combination With Six Applications of Rituximab in Patients With Aggressive B-cell Lymphoma With Favourable Prognosis (FLYER): A Randomised, Phase 3, Non-Inferiority Trial. Lancet 394:2271,2281, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33008-912. Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. J Clin Oncol 2004; 22:3032-3038. DOI:10.1200/JCO.2004.06.08813. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 386:351-363. DOI:10.1056/NEJMoa2115304