



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Polatumab Vedotin (D-1012 + D-1013)

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 Neuerungaspekt 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 Drittlinientherapie, 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 Polatuzumab 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 Polatumab-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 Polatumab 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 Polatumumab 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