

Polatumumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL)

Addendum zum Projekt A23-141
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-60

Version: 1.0

Stand: 29.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1801

DOI: 10.60584/A24-60

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL) – Addendum zum Projekt A23-141

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.05.2024

Interne Projektnummer

A24-60

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-60>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL); Addendum zum Projekt A23-141 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-60>.

Schlagwörter

Polatuzumab Vedotin, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Nutzenbewertung, NCT03274492

Keywords

Polatuzumab Vedotin, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Benefit Assessment, NCT03274492

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Moritz Felsch
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Angaben zum Studienverlauf	3
2.2 Rezidive (DFS-EOT)	3
2.3 MMRM-Analysen zu patientenberichteten Endpunkten	4
2.4 Auswertungen zu AESI, selected AEs und AEPI	5
2.5 Nachgereichte Daten zu für HTA geplanten Auswertungen.....	7
2.5.1 EFS _{all} zu Monat 24 nach Randomisierung.....	7
2.5.2 CR zu Monat 24 nach Randomisierung	7
2.5.3 B-Symptome	8
2.6 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit	9
2.7 Ergebnisse	9
2.8 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	14
2.9 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	14
2.10 Zusammenfassung.....	20
3 Literatur	21
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu B-Symptomen	22
Anhang B Ergänzende Darstellung zum CR zu Monat 24 nach Randomisierung.....	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Vom pU mit der Stellungnahme nachgereichte Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	10
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis), RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	12
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	15
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP	19
Tabelle 6: Polatuzumab Vedotin + R-CHP – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu B-Symptomen in der Studie POLARIX, 3. Datenschnitt (15.06.2022), Gesamtpopulation.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
AEPI	Adverse Events of particular Interest
AESI	Adverse Events of special Interest
CR	vollständiges Ansprechen
DFS	krankheitsfreies Überleben
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
(e)CRF	(elektronischer) Erhebungsbogen
EFS	ereignisfreies Überleben
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EOT	End of Treatment (Behandlungsende)
FACT/GOG-NtxS	Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity Subscale
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
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	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	Systemorganklasse
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.05.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-141 (Polatuzumab Vedotin [Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2,3] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4]:

- Nachbeobachtungszeit für „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ (ereignisfreies Überleben zum Behandlungsende [EFS-EOT] und EFS_{eff})
- Rezidive (krankheitsfreies Überleben zum Behandlungsende [DFS-EOT])
- Patientenberichtete Endpunkte: MMRM-Analysen unter Einbeziehung der Patientenzahlen und standardisierte Mittelwertsdifferenzen (SMD)
- Auswertungen zu Adverse Events of special Interest (AESI) / selected Adverse Events (AEs) / Adverse Events of particular Interest (AEPI)
- Analysen zu EFS_{all} zu Monat 24 nach Randomisierung, vollständiges Ansprechen (CR) zu Monat 24 nach Randomisierung und B-Symptomen

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (im Folgenden Polatuzumab Vedotin + R-CHP) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (im Folgenden R-CHOP) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) POLARIX eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-141.

Für Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen basierend auf den Angaben im Dossier des pU für die Dossierbewertung A23-141 keine geeigneten Daten vor. Zudem fehlten im Dossier des pU Angaben zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. das ereignisfreie Überleben (EFS) und die Endpunkte zu Nebenwirkungen. Des Weiteren wurden Ergebnisse zu gemäß statistischem Analyseplan für Health Technology Assessment (HTA) vorgesehenen Auswertungen zu explorativen Wirksamkeitsendpunkten bzw. explorativen patientenberichteten Endpunkten nicht berichtet. Hierbei handelte es sich um Auswertungen zum EFS_{all} zu Monat 24 nach Randomisierung, zum CR zu Monat 24 nach Randomisierung und zusätzliche Auswertungen zur B-Symptomatik. Außerdem bestanden Unklarheiten bei den im Dossier des pU vorgelegten Auswertungen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen (UEs) („Adverse Events of special Interest“ [AESI], „selected AEs“, „Adverse Events of particular Interest“ [AEPI]).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Informationen zu den Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, des Gesundheitszustandes, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. das ereignisfreie Überleben (EFS) und die Endpunkte zu Nebenwirkungen nachgereicht. Des Weiteren hat er mit seiner Stellungnahme Auswertungen zu den für HTA geplanten Analysen zum EFS_{all} zu Monat 24 nach Randomisierung, CR zu Monat 24 nach Randomisierung und B-Symptomen vorgelegt. Zu spezifischen UEs hat der pU Informationen zur Operationalisierung nachgereicht und zusätzliche Auswertungen durchgeführt.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen und Informationen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier bewertet.

2.1 Nachgereichte Angaben zum Studienverlauf

Zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. das ereignisfreie Überleben (EFS) und die Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen für die Dossierbewertung A23-141 keine Angaben vor. Die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Angaben zum Studienverlauf zeigen, dass die mediane Beobachtungsdauer für diese Endpunkte zwischen den Studienarmen vergleichbar ist (siehe Tabelle 1). Zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen lassen sich auf Basis der vorliegenden Daten aufgrund der verkürzten Beobachtung nur Aussagen für den Zeitraum bis 90 Tage nach Ende der Behandlung treffen. Aus den nachgereichten Daten zum Studienverlauf ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 1: Vom pU mit der Stellungnahme nachgereichte Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 500 ^a	R-CHOP N = 500 ^a
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
POLARIX		
Beobachtungsdauer [Monate]		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. ereignisfreies Überleben (EFS ^b)		
Median [Q1; Q3]	30,7 [29,6; 41,3]	30,7 [29,8; 41,0]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	7,8 [7,8; 8,0] ^c	7,8 [7,7; 7,9] ^c
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Dargestellt ist die Beobachtungsdauer für die in der Nutzenbewertung herangezogene Operationalisierung EFS-EOT (siehe Dossierbewertung A23-141) basierend auf der Reverse Kaplan-Meier Methode. Die Beobachtungsdauer für die gemäß Studienplanung präspezifizierte Operationalisierung EFS _{eff} beträgt 30,7 [29,3; 41,3] vs. 30,6 [29,7; 40,1] Monate im Median [Q1; Q3]. c. definiert als die Zeit des Behandlungsbeginns bis zum frühesten der folgenden Ereignisse: Datenschnitt, Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einverständniserklärung, letzte Dosis der Studienmedikation + 90 Tage, Initiierung der nachfolgenden Anti-Krebstherapie		
CR: vollständiges Ansprechen; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; EFS: ereignisfreies Überleben; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; 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; SD: Standardabweichung		

2.2 Rezidive (DFS-EOT)

Für den Endpunkt Rezidive hat der pU in seinem Dossier Auswertungen zur post hoc definierten Operationalisierung DFS-EOT zum krankheitsfreien Überleben vorgelegt. Das

DFS-EOT war definiert als Zeit von einem dokumentierten vollständigen Ansprechen (CR) zum Behandlungsende bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. In die Auswertung des pU gehen nur Patientinnen und Patienten ein, die zum Abschluss der Therapie im Interventions- bzw. Vergleichsarm ein CR erzielt haben. Dies sind 381 von 500 (76 %) vs. 364 von 500 (73 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm. Somit gehen nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein. Da es sich beim Erreichen eines CR um einen Verlaufsparmeter handelt, kann zudem nicht davon ausgegangen werden, dass die zu Studienbeginn durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen Interventions- und Vergleichsarm bei den in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten weiterhin besteht. Ein randomisierter Vergleich ist somit nicht mehr gegeben. Die Operationalisierung DFS-EOT ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Das Auftreten von Rezidiven wird über die Operationalisierung EFS-EOT zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes abgebildet (siehe Dossierbewertung A23-141).

2.3 MMRM-Analysen zu patientenberichteten Endpunkten

Im Dossier des pU liegen für die Studie POLARIX Auswertungen zu folgenden patientenberichteten Endpunkten vor:

- zur Symptomatik erhoben mittels 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)
- zum Gesundheitszustand erhoben mittels visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D
- zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30

Wie in der Dossierbewertung A23-141 erläutert, wäre für diese patientenberichteten Endpunkte angesichts der Rückläufe grundsätzlich eine Auswertung mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM), in der alle Beobachtungen der Patientinnen und Patienten über den gesamten Studienverlauf bzw. bis Monat 24 nach Behandlungsende berücksichtigt werden, geeignet. Zwar liegen MMRM-Auswertungen in Modul 4 A des Dossiers vor, es war jedoch unklar, wie viele Patientinnen und Patienten insgesamt pro angegebener Effektschätzung in das jeweilige MMRM eingegangen sind. Damit konnte nicht nachvollzogen werden, ob und für welche der angegebenen Auswertungszeitpunkte der Anteil an in die Analysen eingegangenen Patientinnen und Patienten über 70 % liegt. In seiner Stellungnahme erläuterte der pU, dass in den Ergebnistabellen des pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die einen Wert zu Studienbeginn und einen Wert zu der jeweiligen Visite haben, angegeben sei. Des Weiteren gab der pU in der mündlichen

Anhörung [5] an, dass in die Auswertung alle Patientinnen und Patienten eingehen, für die sowohl ein Wert zu Studienbeginn als auch mindestens ein weiterer Wert nach Studienbeginn vorlag. Basierend auf dieser Aussage und der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und einem Wert zu der jeweiligen Visite lässt sich schließen, dass der Anteil an in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten für die einzelnen patientenberichteten Endpunkte für den Auswertungszeitpunkt Monat 24 nach Behandlungsende jeweils mindestens bei 88 % liegt.

Darüber hinaus war – wie in der Dossierbewertung A23-141 beschrieben – unklar, ob die Effektschätzungen als Aussage zu einem Zeitpunkt oder als Aussage über den gesamten Verlauf bis zu diesem Zeitpunkt zu interpretieren sind. Der pU äußerte sich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht konkret dazu. Es wird davon ausgegangen, dass die Effektschätzungen als Aussage zu einem Zeitpunkt zu interpretieren sind.

Wie in der Dossierbewertung A23-141 beschrieben ist bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation zu berücksichtigen, dass sich der Zeitpunkt zu Monat 24 der Nachbeobachtung (Follow-up) auf die Beobachtungsdauer nach letzter Dosis der Studienmedikation bezieht. In solchen Fällen müssen die Werte in nachvollziehbarer Weise den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung (d. h. den korrespondierenden zeitlichen Visiten) zugordnet werden. Der pU legt keine solchen Auswertungen vor. Da im Interventions- vs. Vergleichsarm nur 57 (11 %) vs. 69 (14 %) Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig abbrechen, werden in der vorliegenden Datensituation die vorhandenen Auswertungen herangezogen.

Die vom pU vorgelegten MMRM-Auswertungen zu den mittels EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkten werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.4 Auswertungen zu AESI, selected AEs und AEPI

Der pU legte in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu UEs von speziellem Interesse („Adverse Events of special Interest“, AESI) und ausgewählten UEs („selected AEs“) vor. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass Auswertungen zu diesen AESI und selected AEs für die Studie POLARIX gemäß Studienplanung präspezifiziert waren, die konkrete Operationalisierung war dabei jedoch unklar (siehe Dossierbewertung A23-141). Im Studienbericht werden hingegen keine Ergebnisse zu AESI und selected AEs berichtet, sondern zu „Adverse Events of particular Interest“ (AEPI). Diese im Studienbericht dargestellten Auswertungen (AEPI) und die gemäß Studienprotokoll geplanten Auswertungen (AESI, selected AEs) sind dabei nicht deckungsgleich. Damit waren weder die Auswertungen zu den vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten AESI und selected AEs noch die Auswertungen zu den AEPI aus dem Studienbericht für die Dossierbewertung A23-141 geeignet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU aufgeklärt, auf welcher Operationalisierung die Auswertungen zu AESI, selected AE und AEPI jeweils basieren. Laut Angabe des pU beziehen sich die in Modul 4 A des Dossiers dargestellten AESI und selected AEs nach Vorgabe der Modulvorlage auf die im Studienprotokoll präspezifizierten Ereignisse. Hinsichtlich der AEPI hat der pU in seiner Stellungnahme angegeben, dass über die AESI / selected AE hinaus zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienberichts weitergehende Analysen durchgeführt worden seien. Alle AESI / selected AE gehen laut pU in diesen umfassenderen AEPI auf. Für die AEPI – sofern sie nicht als AESI bzw. selected AE schon im Dossier dargestellt worden sind – reicht der pU mit seiner Stellungnahme Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie POLARIX nach. Es ist anzumerken, dass das unbegründete Abweichen von den im Studienprotokoll spezifizierten Auswertungen im Studienbericht nicht sachgerecht ist.

Zu den für die Nutzenbewertung relevanten spezifischen UEs periphere Neuropathie und infusionsbedingte Reaktionen lagen in der Dossierbewertung A23-141 keine geeigneten Daten bzw. keine geeignete Auswertung vor. Die im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen bzw. Informationen werden unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier daher für diese Endpunkte nachfolgend bewertet.

Periphere Neuropathie

Aus der Stellungnahme des pU geht hervor, dass die vom pU vorgelegte Auswertung zur peripheren Neuropathie auf der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) [broad] basiert, die bevorzugten Begriffe (PTs) muskuläre Schwäche und Gangstörung wurden dabei vom pU jedoch nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur peripheren Neuropathie sind damit weiterhin nicht geeignet. Dies bleibt jedoch ohne Konsequenz, da – wie bereits in der Dossierbewertung A23-141 beschrieben – auf Basis der in der Studie aufgetretenen häufigen UEs auf Systemorganklasse(SOC)- und PT-Ebene insgesamt nicht davon auszugehen ist, dass sich für den Endpunkt relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Zu infusionsbedingten Reaktionen legte der pU im Dossier Auswertungen im Rahmen von AEPI vor. Neben den zuvor genannten Unklarheiten bezüglich der AEPI bestand zusätzlich die Einschränkung, dass unklar war, inwiefern für die Einschätzung der Prüffärztinnen und -ärzte, ob ein UE als infusionsbedingtes UE einzuordnen ist, in der Studie POLARIX konkrete Kriterien vorgegeben waren (z. B. eine prädefinierte Liste mit PTs). Hierzu hat sich der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht geäußert, sodass die Unklarheit weiterhin besteht. Die vom pU im Rahmen der AEPI vorgelegten Auswertungen zu infusionsbedingten Reaktionen sind weiterhin für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist jedoch ohne Konsequenz, da

– wie bereits in der Dossierbewertung A23-141 beschrieben – die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse über die weiteren spezifischen UEs abgebildet sind.

2.5 Nachgereichte Daten zu für HTA geplanten Auswertungen

Der pU hat mit seiner Stellungnahme die für HTA geplanten Auswertungen zum EFS_{all} zu Monat 24 nach Randomisierung, zum CR zu Monat 24 nach Randomisierung und zu B-Symptomen basierend auf der FACT-LymS bzw. dem elektronischen Erhebungsbogen (eCRF) nachgereicht, jedoch entsprechen diese nicht den Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [6]). So fehlen beispielsweise Subgruppenanalysen zu diesen Endpunkten. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Davon unbenommen, werden die vom pU im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier gemäß Auftrag des G-BA nachfolgend bewertet.

2.5.1 EFS_{all} zu Monat 24 nach Randomisierung

Die gemäß Studienplanung präspezifizierte Operationalisierung EFS_{all} war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, Progression / Rezidiv (beurteilt durch die Prüferin / den Prüfer) oder Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie. Die Komponente Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie bildet das Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht hinreichend sicher ab. Zur Beurteilung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird die in der Dossierbewertung A23-141 bereits herangezogene Operationalisierung EFS-EOT (Tod jeglicher Ursache, Progress oder Rezidiv, Nichterreichen eines CR zum Behandlungsende) über den gesamten Beobachtungszeitraum als relevant erachtet. Die Operationalisierung EFS_{all} (zu Monat 24 nach Randomisierung) ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

2.5.2 CR zu Monat 24 nach Randomisierung

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wurde in der Dossierbewertung A23-141 über die Operationalisierung EFS-EOT (siehe vorherigen Textabschnitt) abgebildet. Alternativ könnte in der vorliegenden Datensituation mit ausreichend langer Beobachtungszeit (siehe Tabelle 10 in der Dossierbewertung A23-141; die meisten Krankheitsrückfälle beim bisher unbehandelten DLBCL ereignen sich innerhalb der ersten 2 Jahre [7]) auch das Gegenereignis, also die Kuration, als Endpunkt betrachtet werden. Die präspezifizierte Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kuration zum Zeitpunkt 24 Monate nach Randomisierung hat der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt (CR zu Monat 24 nach Randomisierung). Die Feststellung einer Kuration erfolgte dabei durch die Prüferin bzw. den Prüfer zur Visite innerhalb eines Zeitfensters von 3 Monaten vor oder nach 24 Monaten ab Randomisierung. Aus den Angaben des pU in der mündlichen Anhörung geht hervor, dass in die Auswertung zum CR zu Monat 24 nach Randomisierung potenziell Patientinnen und

Patienten als Ereignis eingehen, die 1 oder mehrere Folgetherapien erhalten und erst unter den Folgetherapien ein CR erreicht haben. Wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft, bleibt unklar. Um das Gegenereignis (Kuration durch Polatuzumab Vedotin + R-CHP bzw. R-CHOP) zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes in dieser Therapielinie abzubilden, wäre es allerdings erforderlich, dass ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem unter der initialen Studientherapie erreichten und zu Monat 24 fortbestehenden CR als Ereignis in die Auswertung eingehen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Zwar ist in der vorliegenden Indikation durchaus von Relevanz, wie viele Patientinnen und Patienten über alle Therapielinien hinweg eine Kuration erreichen. Hierzu ist jedoch ein längerer als der für das CR zu 24 Monat nach Randomisierung vorliegende Beobachtungszeitraum erforderlich, um den Hochrisikozeitraum für ein Rezidiv im weiteren Therapieverlauf abzubilden. Unabhängig von der beschriebenen Limitation, zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit CR zu Monat 24 nach Randomisierung für die Gesamtpopulation der Studie POLARIX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 7 in Anhang B). Dies bestätigt das maßgebliche Ergebnis der Ereignisrate für die Gesamtpopulation zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (siehe Tabelle 15 in der Dossierbewertung A23-141).

2.5.3 B-Symptome

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen zu B-Symptomen basierend auf der FACT-LymS bzw. dem eCRF nachgereicht. Mittels FACT-LymS wurde erhoben, inwiefern (Skala von 0 [“gar nicht“] bis 4 [“sehr stark“]) die Patientin oder der Patient während der letzten 7 Tage von B-Symptomen betroffen war (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Diese über 3 Items erhobene B-Symptomatik geht in den Gesamtscore der FACT-LymS (15 Items) ein, der bereits in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 2.3). Die über den eCRF erfassten B-Symptome entsprechen den in der Leitlinie [7] für die Anamnese einer B-Symptomatik genannten Kriterien unerklärbares Fieber > 38°C, Nachtschweiß mit Wechsel der Wäsche und unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % in den letzten 6 Monaten. Die Erhebung von B-Symptomen erfolgte in der Studie POLARIX zum Screening, während der Behandlung mit der Studienmedikation (jeweils an Tag 1 von Zyklus 2 bis 8), zum Behandlungsende sowie nach Behandlungsende alle 6 Monate bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Krankheitsprogression. Zur tatsächlichen Beobachtungsdauer im Interventions- und Vergleichsarm für den Endpunkt B-Symptome legt der pU keine Angaben vor.

Der Endpunkt B-Symptome wird als patientenrelevant eingestuft und die Auswertungen basierend auf dem eCRF für die Nutzenbewertung herangezogen. Hierzu legt der pU folgende Operationalisierungen vor:

- Zeit bis zum ersten Auftreten oder ersten Wiederauftreten von mindestens einem B-Symptom
- Zeit bis zur Abwesenheit aller B-Symptome

In die Auswertung Zeit bis zum ersten Auftreten oder ersten Wiederauftreten von mindestens einem B-Symptom gehen sowohl Patientinnen und Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn als auch Patientinnen und Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn ein. Im Interventions- vs. Vergleichsarm hatten 335 (67 %) vs. 346 (69 %) Patientinnen und Patienten keine B-Symptome zu Studienbeginn und standen für das interessierende Ereignis ab Studienbeginn unter Risiko. 165 (33 %) vs. 154 (31 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm hatten mindestens ein B-Symptom zu Studienbeginn. Diese Patientinnen und Patienten mussten im Studienverlauf zunächst symptomfrei werden, damit sie für das interessierende Ereignis unter Risiko standen. Die vom pU vorgelegte Auswertung Zeit bis zur Abwesenheit aller B-Symptome gibt Aufschluss darüber, wie lang der Zeitraum bis zur ersten dokumentierten B-Symptomfreiheit war. Hierbei zeigt sich, dass die Zeit bis zur Abwesenheit aller B-Symptome im Median 0,8 Monate betrug und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Auswertungen Zeit bis zum ersten Auftreten oder ersten Wiederauftreten von mindestens einem B-Symptom sind somit geeignet und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.6 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

In der Dossierbewertung A23-141 wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund potenziell ergebnisgesteuerter Berichterstattung als hoch eingeschätzt. Der pU legt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zwar Auswertungen zu fehlenden Endpunkten vor, diese sind jedoch weiterhin unvollständig (siehe Abschnitt 2.5). Somit sind die in der Dossierbewertung A23-141 dargestellten Kritikpunkte nicht vollständig ausgeräumt. Unbenommen vom hohen Verzerrungspotenzial liegen weiterhin Limitationen bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse hinsichtlich der eingeschlossenen Population und der vom Versorgungsalltag abweichenden Nachsorgeuntersuchungen vor (siehe Dossierbewertung A23-141). Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt eingeschränkt. Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie POLARIX können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.7 Ergebnisse

Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS), zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) aus der Studie POLARIX sind in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

Die Ergebnisse zum Endpunkt B-Symptome aus der Studie POLARIX sind in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu der Ereigniszeitanalyse sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + R-CHP			Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP			Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU- Monat 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU- Monat 24 MW ^b (SE)	MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
POLARIX							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^c)							
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 ^d)	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-NtxS ^e)	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 ^f)	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

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + R-CHP			Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP			Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU- Monat 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU- Monat 24 MW ^b (SE)	MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^f							
globaler Gesundheitsstatus	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
<p>a. 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>b. 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>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Gemäß Angabe des pU bedeuten höhere (zunehmende) Werte bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 60).</p> <p>e. Gemäß Angabe des pU bedeuten niedrigere (abnehmende) Werte bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 44).</p> <p>f. 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>ITT: Intention to treat; 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; IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; 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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis), RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + R-CHP		R-CHOP		Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POLARIX					
Morbidity					
B-Symptome ^b	485	n. e. 68 (14,0)	490	n. e. 59 (12,0)	1,15 [0,81; 1,63]; 0,432
<p>a. 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>b. 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</p> <p>eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; HR: Hazard Ratio; IPI: Internationaler Prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; 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</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.6).

Morbidity

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

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. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Schmerzen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte

Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich in der Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

B-Symptome

Für den Endpunkt B-Symptome zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen im Dossier zwar keine geeigneten Auswertungen vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4), die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch – wie in der Dossierbewertung A23-141 beschrieben – über die spezifischen UEs abgebildet. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.8 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Dossierbewertung A23-141):

- Alter (≤ 60 vs. > 60 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- IPI (1 bis 2 vs. 3 bis 5)

Dabei wird die in Abschnitt I 4.4 der Dossierbewertung A23-141 beschriebene Methodik angewendet.

Der pU legt in seinem Dossier sowie im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die MMRM-Auswertungen zu den mittels EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkten keine Subgruppenanalysen vor. Auch fehlen Subgruppenanalysen für den Endpunkt B-Symptome – ebenso wie für die weiteren für HTA geplanten Auswertungen. Eine Beurteilung potenzieller Effektmodifikationen ist für diese Endpunkte daher nicht möglich.

2.9 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Ausgehend von den in der Dossierbewertung A23-141 und in den vorigen Abschnitten dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu FU-Monat 24 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,88 [0,64; 1,22]; p = 0,450	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit Beobachtung über 5 Jahre		
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes Geschlecht weiblich Ereignisrate	33,6 % vs. 32,2 % RR: 1,04 [0,81; 1,36]; p = 0,804	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ereignisfreies Überleben (EFS)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,05 [0,76; 1,44]; p = 0,784	
männlich Ereignisrate	34,0 % vs. 46,3 % RR: 0,73 [0,59; 0,91]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
ereignisfreies Überleben (EFS)	n. e. vs. 33,4 Monate HR: 0,68 [0,52; 0,89]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	-14,78 vs. -14,82 MD: 0,05 [-2,97; 3,07]; p = 0,976	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	-3,66 vs. -4,78 MD: 1,12 [-0,35; 2,59]; p = 0,135	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu FU-Monat 24 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Schmerzen	-12,35 vs. -16,07 MD: 3,71 [0,27; 7,15]; p = 0,034 SMD: 0,19 [0,01; 0,36] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	-5,34 vs. -2,82 MD: -2,53 [-5,65; 0,59]; p = 0,112	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	-17,64 vs. -16,82 MD: -0,82 [-4,78; 3,14]; p = 0,686	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	-16,93 vs. -17,08 MD: 0,15 [-2,14; 2,44]; p = 0,898	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	-9,68 vs. -12,53 MD: 2,84 [-0,22; 5,91]; p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	-2,11 vs. -0,40 MD: -1,71 [-4,48; 1,06]; p = 0,225	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (FACT- LymS)	7,42 vs. 7,29 MD: 0,14 [-0,90; 1,18]; p = 0,796	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (FACT/GOG-NtxS)	-1,45 vs. -1,31 MD: -0,14 [-1,06; 0,77]; p = 0,759	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	10,91 vs. 12,21 MD: -1,30 [-3,55; 0,95]; p = 0,258	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
B-Symptome	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,15 [0,81; 1,63]; p = 0,432	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu FU-Monat 24 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	15,45 vs. 15,31 MD: 0,15 [-2,76; 3,06]; p = 0,920	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	5,14 vs. 6,31 MD: -1,18 [-3,56; 1,20]; p = 0,332	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	15,60 vs. 15,85 MD: -0,26 [-3,50; 2,98]; p = 0,876	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	10,35 vs. 12,45 MD: -2,10 [-4,67; 0,47]; p = 0,110	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	0,50 vs. 1,75 MD: -1,25 [-3,84; 1,34]; p = 0,345	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	14,07 vs. 16,43 MD: -2,35 [-5,30; 0,59]; p = 0,117	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
SUEs	34,3 % vs. 31,1 % RR: 1,10 [0,92; 1,32]; p = 0,292	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	62,6 % vs. 60,6 % RR: 1,03 [0,94; 1,14]; p = 0,542	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	6,1 % vs. 6,0 % RR: 1,01 [0,62; 1,64]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
periphere Neuropathie	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu FU-Monat 24 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
infusionsbedingte Reaktionen	Auswertung nicht geeignet ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	15,4 % vs. 13,3 % RR: 1,16 [0,85; 1,57]; p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
febrile Neutropenie (schwere UEs)	12,9 % vs. 7,6 % RR: 1,69 [1,16; 2,48] RR: 0,59 [0,40; 0,86] ^f ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (schwere UEs) IPI		
1–2	0,5 % vs. 2,1 % RR: 0,25 [0,03; 2,22]; p = 0,246	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
3–5	5,5 % vs. 1,3 % RR: 4,29 [1,46; 12,61] RR: 0,23 [0,08; 0,68] ^f ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4</p> <p>e. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen zwar keine geeigneten Auswertungen vor, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs abgebildet; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p>		

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu FU-Monat 24 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
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; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; 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; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Die Resultate der Dossierbewertung A23-141 und des vorliegenden Addendums A24-60, die in die Gesamtaussage des Zusatznutzens einfließen, sind in Tabelle 5 dargestellt. Durch die im vorliegenden Addendum bewerteten Daten haben sich im Vergleich zur Dossierbewertung A23-141 keine weiteren positiven oder negativen Effekte ergeben.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über 5 Jahre	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Scheitern des kurativen Therapieansatzes <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht, männlich: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ febrile Neutropenie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Diarrhö <ul style="list-style-type: none"> ▫ IPI 3–5: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
IPI: Internationaler Prognostischer Index; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison	

2.10 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP aus der Dossierbewertung A23-141 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + R-CHP unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-141 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: Polatuzumab Vedotin + R-CHP – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit bisher unbehandeltem DLBCL	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation soll Rituximab in Kombination mit CHOP über 8 Zyklen angewendet werden. Laut G-BA stellt gemäß Versorgungskontext in Deutschland eine Gabe von 6 Zyklen die Standardbehandlung im Anwendungsgebiet dar. Eine Gabe von 6 bis 8 Zyklen ist gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse möglich.</p> <p>c. Gemäß G-BA lässt sich aus der vorliegenden Evidenz und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Rituximab in Kombination mit Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednison (R-ACVBP) und von Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Etoposid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOEP) nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Kombinationstherapie Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (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.</p> <p>d. In die Studie POLARIX wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS < 2 und IPI ≥ 2 eingeschlossen. Zudem wurden keine Patientinnen und Patienten mit transformiertem follikulärem Lymphom in die Studie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2, IPI 0 oder 1 bzw. mit transformiertem follikulärem Lymphom übertragen werden können.</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPI: Internationaler Prognostischer Index; R-ACVBP: Rituximab in Kombination mit Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednison; R-CHOEP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Etoposid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-141>.
2. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1751: Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1040/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Roche Pharma. Anlage zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1751: Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 2024.
4. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1040/#dossier>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Polatuzumab Vedotin (D-1012 + D-1013): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 21.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1040/2024-05-06_Wortprotokoll_Polatuzumab-Vedotin_D-1013.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [online]. 2022 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Lan_gversion_1.0.pdf.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu B-Symptomen

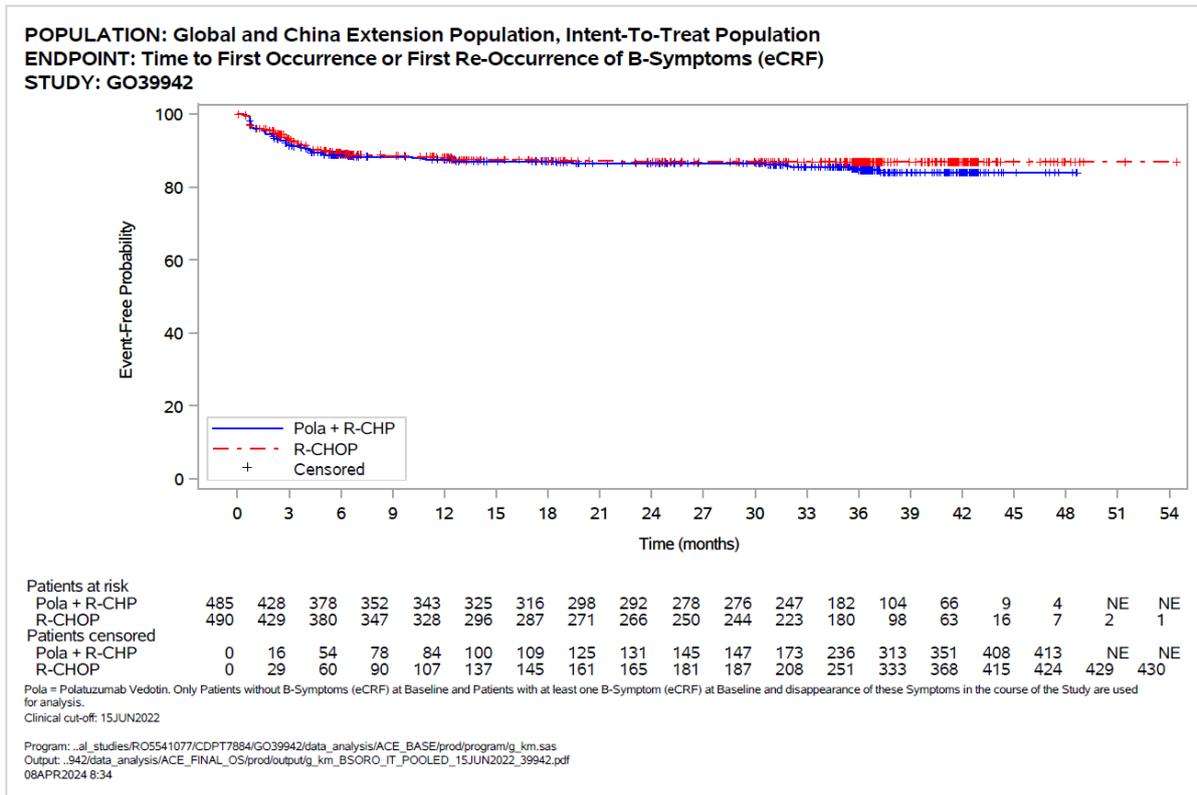


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu B-Symptomen in der Studie POLARIX, 3. Datenschnitt (15.06.2022), Gesamtpopulation

Anhang B Ergänzende Darstellung zum CR zu Monat 24 nach Randomisierung

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + R-CHP		R-CHOP		Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POLARIX					
Morbidität					
CR zu Monat 24 nach Randomisierung	500	252 (50,4)	500	225 (45,0)	1,12 [0,98; 1,28]; 0,097
a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8])					
CR: vollständiges Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; 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					