

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

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-141

Version: 1.0

Stand: 26.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1751

DOI: 10.60584/A23-141

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; bisher unbehandeltes DLBCL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.12.2023

Interne Projektnummer

A23-141

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-141>

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); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-141>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Bernhard Jochheim.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Dorothee Ehlert
- Reza Fathollah-Nejad
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Polatuzumab Vedotin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin (in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison [R-CHP]) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika	I.18
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.35
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.35
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.41
I 4.3 Ergebnisse	I.43
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.49
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.53
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.53
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 6 Literatur	I.60
I Anhang A Suchstrategien.....	I.62
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.63
I Anhang B.1 Gesamtüberleben	I.63
I Anhang B.2 Scheitern des kurativen Therapieansatzes.....	I.64
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.67
I Anhang D Forest Plots zu eigenen Berechnungen von Subgruppenanalysen	I.76
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.77

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + R-CHP	I.9
Tabelle 3: Polatuzumab Vedotin + R-CHP – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + R-CHP	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.27
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.30
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.32
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.33
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.36
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.42
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.44
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.50
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.54
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP	I.57
Tabelle 19: Polatuzumab Vedotin + R-CHP – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.58

Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP.....	I.67
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP.....	I.72
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.73
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP	I.74

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie POLARIX, 3. Datenschnitt (15.06.2022), Gesamtpopulation.....	I.63
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum EFS in der Studie POLARIX, 3. Datenschnitt (15.06.2022), Gesamtpopulation	I.64
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum EFS in der Studie POLARIX, 3. Datenschnitt (15.06.2022), Subgruppe weiblich.....	I.65
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum EFS in der Studie POLARIX, 3. Datenschnitt (15.06.2022), Subgruppe männlich	I.66
Abbildung 5: Eigene Berechnung der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate).....	I.76
Abbildung 6: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit IPI 3 und mit IPI 4 bis 5 für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs)	I.76

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	aktivierter B-Zell-Typ
AEPI	Adverse Events of particular Interest
AESI	Adverse Events of special Interest
ALK	anaplastische Lymphom-Kinase
CD20	Cluster of Differentiation 20
CR	vollständiges Ansprechen
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
EBV	Epstein-Barr-Virus
(e)CRF	(elektronischer) Erhebungsbogen
EFS	ereignisfreies Überleben
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT/GOG-NtxS	Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity Subscale
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Keimzentrums-B-Zell-Typ
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
HHV8	humanes Herpesvirus 8
HTA	Health Technology Assessment
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MRI	Magnetresonanztomografie
NOS	nicht anderweitig spezifiziert
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	bevorzugter Begriff

Abkürzung	Bedeutung
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
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin (in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison [R-CHP]) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (im Folgenden Polatuzumab Vedotin + R-CHP) im Vergleich mit Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (im Folgenden R-CHOP) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + R-CHP

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit bisher unbehandeltem DLBCL	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) ^{b, c}
<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>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie POLARIX eingeschlossen.

Die Studie POLARIX ist eine noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin + R-CHP gegenüber R-CHOP. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem Cluster of Differentiation 20(CD20)-positivem DLBCL. Die Patientinnen und Patienten mussten eine der folgenden Diagnosen gemäß World-Health-Organization(WHO)-Klassifikation (2016) lymphatischer Neoplasien aufweisen: DLBCL, nicht anderweitig spezifiziert (NOS), einschließlich Keimzentrums-B-Zell(GCB)-Typ, aktivierter B-Zell(ABC)-Typ; T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; Epstein-Barr-Virus(EBV)-positives DLBCL, NOS; anaplastische Lymphom-Kinase(ALK)-positives großzelliges B-Zell-Lymphom; humanes Herpesvirus 8(HHV8)-positives DLBCL, NOS; hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL) mit *MYC*- und *BCL2*- und / oder *BCL6*-Rearrangements (Double-Hit- oder Triple-Hit-Lymphom); HGBL, NOS. Von der

Studienteilnahme ausgeschlossen waren u. a. Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3B oder primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom. Patientinnen und Patienten mit transformiertem follikulärem Lymphom wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten durften zu Studieneintritt höchstens 80 Jahre alt sein und mussten eine Lebenserwartung ≥ 12 Monate haben. Als Einschlusskriterium war zudem ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 und ein Internationaler Prognostischer Index (IPI) von 2 bis 5 definiert.

Insgesamt wurden 1000 Patientinnen und Patienten in die Studie POLARIX eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + R-CHP oder mit R-CHOP zugeteilt.

Die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP). Die Dosierung der Wirkstoffe des R-CHOP-Therapieregimes entsprach dabei den Vorgaben der Fachinformationen sowie dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bzw. dem Versorgungskontext in Deutschland gemäß G-BA.

Der primäre Endpunkt der Studie POLARIX war das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Ergebnisse des vom pU vorgelegten Datenschnitts vom 15.06.2022 (finale Analyse zum Gesamtüberleben) werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Allerdings wurden die geplanten Auswertungen vom pU nicht für alle Endpunkte vorgelegt, womit die vorliegenden Daten potenziell inhaltlich unvollständig sind. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Die Studie POLARIX weist zudem folgende Limitationen auf, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind:

- Gemäß Studienplanung war der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Subtypen des DLBCL sowie verwandten Entitäten vorgesehen. Neben den vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Polatuzumab Vedotin umfassten Patientinnen und Patienten mit DLBCL (85 %) wurden in die Studie POLARIX auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (HGBL: 10 % der Patientenpopulation) bzw. für die unklar ist, ob diese umfasst sind (andere großzellige B-Zell-Lymphome: 5 % der Patientenpopulation). Da der Anteil der

Patientinnen und Patienten mit DLBCL mehr als 80 % der gesamten Studienpopulation ausmacht, kann für die Nutzenbewertung dennoch die gesamte Studienpopulation betrachtet werden. Es bleibt jedoch unklar, ob die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation uneingeschränkt auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung mit DLBCL übertragbar sind.

- In der Studie POLARIX erfolgte die Nachsorgeuntersuchung zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie mittels bildgebenden Verfahren in sehr regelmäßigen Abständen auch ohne Vorliegen einer Symptomatik. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen gemäß Leitlinie bzw. dem Vorgehen im klinischen Versorgungsalltag in Deutschland. Zudem liegen keine Angaben dazu vor, wie in der Studie vorgegangen wurde, um die Untersuchungsergebnisse aus bildgebenden Verfahren zu bestätigen bzw. zu falsifizieren. Insgesamt bleibt daher unklar, ob die Studienergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie POLARIX wird als hoch eingestuft. Dies ist darin begründet, dass Ergebnisse zu gemäß statistischem Analyseplan vorgesehenen Auswertungen in den Studienunterlagen und den weiteren mit dem Dossier vom pU übermittelten Unterlagen nicht berichtet werden. Eine Begründung, warum die Auswertungen nicht berichtet wurden, liegt im Dossier nicht vor. In der vorliegenden Situation liegt somit eine potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Zusätzlich liegen Limitationen bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse hinsichtlich der eingeschlossenen Population und der vom Versorgungsalltag abweichenden Nachsorgeuntersuchungen vor, sodass die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung eingeschränkt ist.

Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie POLARIX können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben 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.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben (EFS), zeigt sich für die Ereignisrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, für das EFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP.

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

Für den Endpunkt 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]) liegen keine geeigneten Daten vor. 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 Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D) liegen keine geeigneten Daten vor. 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 (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. 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

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils 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 jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine geeigneten Daten vor. 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, die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch 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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Febrile Neutropenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt febrile Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP.

Diarrhö (schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal IPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit IPI 3 bis 5 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Für Patientinnen und Patienten mit IPI 1 bis 2 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 für Patientinnen und Patienten mit IPI 1 bis 2 nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Insgesamt zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Diese basieren für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes auf dem geplanten Beobachtungszeitraum bis zu 5 Jahren nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen ausschließlich auf einen verkürzten Beobachtungszeitraum.

Für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Für die febrile Neutropenie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für die gesamte Studienpopulation. Für Diarrhö ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem IPI 3 bis 5 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. In der Studie POLARIX wurden zahlreiche patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Für diese Endpunkte liegen jedoch keine geeigneten Daten vor. Ohne geeignete Analysen zu den mittels EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkten ist eine adäquate Beurteilung der patientenberichteten Symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht möglich.

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen für Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie R-CHOP nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + R-CHP.

Tabelle 3: 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.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin (in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison [R-CHP]) festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (im Folgenden Polatuzumab Vedotin + R-CHP) im Vergleich mit Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (im Folgenden R-CHOP) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + R-CHP

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit bisher unbehandeltem DLBCL	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) ^{b, c}
<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>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Polatuzumab Vedotin (Stand zum 04.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Polatuzumab Vedotin (letzte Suche am 04.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Polatuzumab Vedotin (letzte Suche am 04.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Polatuzumab Vedotin (letzte Suche am 04.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Polatuzumab Vedotin (letzte Suche am 10.01.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
GO39942 (POLARIX ^c)	ja	ja	nein	ja [2-4]	ja [5,6]	ja [7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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

Für die Nutzenbewertung wird die Studie POLARIX herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
POLARIX	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (18–80 Jahre) mit bisher unbehandeltem CD20-positivem DLBCL ^b mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG-PS 0–2 ▪ IPI 2–5 	Polatuzumab Vedotin + R-CHP (N = 500) ^c R-CHOP (N = 500) ^c	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + R-CHP bzw. R-CHOP über 6 Zyklen, jeweils gefolgt von 2 Zyklen Rituximab ▪ oder bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes oder der Patientin / des Patienten Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einverständniserklärung	211 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Österreich, Polen, Russland, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 11/2017–laufend ^e Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 28.06.2021^f ▪ 25.02.2022^g ▪ 15.06.2022^h 	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. einschließlich einer der folgenden Diagnosen gemäß WHO-Klassifikation (2016) lymphatischer Neoplasien: DLBCL, NOS, einschließlich GCB-Typ, ABC-Typ; T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV-positives DLBCL, NOS; ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom; HHV8-positives DLBCL, NOS; hochmalignes B-Zell-Lymphom mit <i>MYC</i>- und <i>BCL2</i>- und / oder <i>BCL6</i>-Rearrangements (Double-Hit- oder Triple-Hit-Lymphom); hochmalignes B-Zell-Lymphom, NOS</p> <p>c. Die globale Rekrutierung war geplant bis 875 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Anschließend sollte die Rekrutierung in China fortgesetzt werden bis insgesamt 150 chinesische Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Neben Auswertungen zu allen Patientinnen und Patienten, die während der globalen Rekrutierung eingeschlossen wurden (globale Population), waren gemäß Studienplanung separate Auswertungen für die asiatische Subpopulation der Studie vorgesehen. In letztgenannte Auswertungen gehen alle asiatischen Patientinnen und Patienten der Studie ein, unabhängig davon, ob sie während der globalen Rekrutierungsphase in Asien oder der anschließend in China fortgesetzten Rekrutierungsphase eingeschlossen wurden. Im Dossier legt der pU post hoc Auswertungen zur gesamten Studienpopulation unabhängig von der Rekrutierungsphase vor (N = 1000), die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. Die Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten erfolgte am 15.12.2020. Das Studienende wird gemäß Studienplanung etwa 65 Monate nach Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten (am 15.11.2017) erwartet. Zu diesem Zeitpunkt sollten alle Patientinnen und Patienten mindestens 3 Jahre nachbeobachtet worden sein.</p> <p>f. primäre Analyse zum PFS für die globale Population, präspezifiziert nach Eintreten von etwa 228 PFS-Ereignissen und mindestens 24 Monate nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten während der globalen Rekrutierungsphase, je nachdem was später eintritt</p> <p>g. nicht präspezifizierte und nicht behördlich geforderte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben für die globale Population etwa 32 Monate nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten (mit Amendment 4 vom 01.12.2021 dem statistischen Analyseplan hinzugefügt)</p> <p>h. finale Analyse zum Gesamtüberleben, 36 Monate nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten während der globalen Rekrutierungsphase, präspezifiziert nach Eintreten von etwa 178 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben für die globale Population</p> <p>ABC: aktivierter B-Zell-Typ; ALK: anaplastische Lymphom-Kinase; <i>BCL2</i>: B-Zell Lymphom 2; <i>BCL6</i>: B-Zell Lymphom 6; CD20: Cluster of Differentiation 20; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; GCB: Keimzentrums-B-Zell-Typ; HHV8: humanes Herpesvirus 8; IPI: Internationaler Prognostischer Index; <i>MYC</i>: <i>MYC</i>-Proto-Onkogene; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NOS: nicht anderweitig spezifiziert; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
POLARIX	Polatuzumab Vedotin + R-CHP <u>Zyklen 1–6 (jeweils 21 Tage)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Polatuzumab Vedotin 1,8 mg/kg KG i. v. ▫ Rituximab 375 mg/m² KOF i. v. ▫ Cyclophosphamid 750 KOF mg/m² i. v. ▫ Doxorubicin 50 mg/m² KOF i. v. ▫ Placebo für Vincristin i. v. ▪ Tag 1–5: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prednison 100 mg/Tag oral <u>Zyklen 7 und 8 (jeweils 21 Tage)</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rituximab 375 mg/m² KOF i. v. 	R-CHOP <u>Zyklen 1–6 (jeweils 21 Tage)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Placebo für Polatuzumab Vedotin i. v. ▫ Rituximab 375 mg/m² KOF i. v. ▫ Cyclophosphamid 750 mg/m² KOF i. v. ▫ Doxorubicin 50 mg/m² KOF i. v. ▫ Vincristin 1,4 mg/m^{2b} KOF i. v. ▪ Tag 1–5: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prednison 100 mg/Tag oral <u>Zyklen 7 und 8 (jeweils 21 Tage)</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rituximab 375 mg/m² KOF i. v.
Dosisanpassungen und -verzögerungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin / Placebo, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin / Placebo: Dosisanpassungen und -verzögerungen wegen UEs erlaubt, basierend auf Ergebnissen körperlicher Untersuchungen, beobachteter Toxizität und Laborergebnissen 72 Stunden vor Gabe der Studienmedikation^c ▪ Prednison: Dosisanpassungen und -verzögerungen wegen UEs im Ermessen der Prüferin / des Prüfers möglich ▪ Rituximab: keine Dosisanpassung erlaubt ▪ Dosierungsverzögerungen wegen UEs > 14 Tage bis zum Beginn des nächsten geplanten Zyklus von Polatuzumab Vedotin + R-CHP oder R-CHOP führten in der Regel zum Abbruch der Studienmedikation^c. Für den Fall, dass eine oder mehrere der Studienmedikationen abgebrochen wurden, konnte die Behandlung mit den übrigen Studienmedikationen fortgesetzt werden. 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Behandlung des DLBCL ▪ Anthrazykline ▪ Anti-CD20-Antikörper ▪ Kortikosteroide > 30 mg/Tag Prednison oder Äquivalent zu anderen Zwecken als der Kontrolle von Lymphom-Symptomen^d ▪ Strahlentherapie in der Mediastinal- / Perikardregion ▪ Organtransplantation ▪ zytotoxische Medikamente innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening ▪ monoklonale Antikörper innerhalb von 3 Monaten vor Beginn des 1. Zyklus ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 28 Tagen vor Beginn des 1. Zyklus 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erforderlich in Zyklus 1–6 zur Neutropenie-Prophylaxe: G-CSF (beginnend 1–3 Tage nach Verabreichung von Doxorubicin, Cyclophosphamid und Polatuzumab Vedotin) ▪ Prämedikation vor 1. Gabe von Polatuzumab Vedotin (optional) bzw. Rituximab (erforderlich) und falls infusionsbedingte Reaktionen bei vorherigen Infusionen aufgetreten sind: Antihistaminika und Analgetika / Antipyretika ▪ ZNS-Prophylaxe mit intrathekaler Chemotherapie nach institutioneller Praxis (mit Ausnahme von hoch dosiertem Methotrexat i. v.) ▪ Antiinfektiva-Prophylaxe gegen Virus-, Pilz-, Bakterien- oder Pneumocystis-Infektionen ▪ vorgeplante Strahlentherapie^e <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere zytotoxische Therapien (mit Ausnahme der intrathekalen ZNS-Prophylaxe), andere Immuntherapien oder immunsuppressive Therapien sowie biologische Wirkstoffe (mit Ausnahme von klinisch indizierten hämatopoetischen Wachstumsfaktoren) zur Behandlung von Lymphomen 	
a.	Reihenfolge der Verabreichung: 1.) Prednison, 2.) Rituximab, 3.) Polatuzumab Vedotin / Placebo; nachfolgende Infusionen von Vincristin / Placebo, Cyclophosphamid und Doxorubicin sollten nach den Präferenzen des Studienzentrums verabreicht werden	
b.	maximale Dosis 2 mg	
c.	Das Studienprotokoll enthält detaillierte Richtlinien zu Dosisverzögerungen, Dosisanpassungen und Abbruch der Wirkstoffe je nach UE und dessen Schweregrad.	
d.	≤ 30 mg/Tag erlaubt, bei stabiler Dosis über mindestens 4 Wochen vor Beginn des 1. Zyklus; außerdem zur Kontrolle von Lymphom-Symptomen während des Screenings erlaubt: ≤ 30 mg/Tag bzw. > 30–100 mg/Tag für maximal 7 Tage	
e.	Falls angezeigt, sollten zuvor geplante Strahlentherapien innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und nach Abschluss aller Erhebungen zum Behandlungsende (einschließlich PET-CT-Scans zur Beurteilung des Ansprechens) begonnen werden.	
<p>CD20: Cluster of Differentiation 20; CT: Computertomografie; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; PET: Positronenemissionstomografie; 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; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Studiendesign

Die Studie POLARIX ist eine noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin + R-CHP gegenüber R-CHOP. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem Cluster of Differentiation 20(CD20)-positivem DLBCL. Die Patientinnen und Patienten mussten eine der folgenden Diagnosen gemäß World-Health-Organization(WHO)-Klassifikation (2016) lymphatischer Neoplasien aufweisen: DLBCL, nicht anderweitig spezifiziert (NOS), einschließlich Keimzentrums-B-Zell(GCB)-Typ, aktivierter B-Zell(ABC)-Typ; T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; Epstein-Barr-Virus(EBV)-positives DLBCL, NOS; anaplastische Lymphom-Kinase(ALK)-positives großzelliges B-Zell-Lymphom; humanes Herpesvirus 8(HHV8)-positives DLBCL, NOS; hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL) mit *MYC*- und *BCL2*- und / oder *BCL6*-

Rearrangements (Double-Hit- oder Triple-Hit-Lymphom); HGBL, NOS (siehe hierzu auch nachfolgenden Textabschnitt „Eignung der Gesamtpopulation der Studie POLARIX für die vorliegende Nutzenbewertung“). Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren u. a. Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3B oder primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom. Patientinnen und Patienten mit transformiertem follikulärem Lymphom wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten durften zu Studieneintritt höchstens 80 Jahre alt sein und mussten eine Lebenserwartung ≥ 12 Monate haben. Als Einschlusskriterium war zudem ein Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 und ein Internationaler Prognostischer Index (IPI) von 2 bis 5 definiert. Bei allen Patientinnen und Patienten musste mindestens eine zweidimensional messbare Läsion vorliegen, die durch ein bildgebendes Verfahren (Computertomografie [CT] oder Magnetresonanztomografie [MRI]) größer als 1,5 cm in ihrer längsten Dimension eingestuft wurde.

Die globale Rekrutierung war geplant bis 875 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Anschließend sollte die Rekrutierung in China fortgesetzt werden bis insgesamt 150 chinesische Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Neben Auswertungen zu allen Patientinnen und Patienten, die während der globalen Rekrutierung eingeschlossen wurden (globale Population), waren gemäß Studienplanung separate Auswertungen für die asiatische Subpopulation der Studie vorgesehen. In letztgenannte Auswertungen gehen alle asiatischen Patientinnen und Patienten der Studie ein, unabhängig davon, ob sie während der globalen Rekrutierungsphase in Asien oder der anschließend in China fortgesetzten Rekrutierungsphase eingeschlossen wurden. Im Dossier legt der pU post hoc Auswertungen zur gesamten Studienpopulation unabhängig von der Rekrutierungsphase vor (N = 1000), die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt wurden 1000 Patientinnen und Patienten in die Studie POLARIX eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + R-CHP (N = 500) oder mit R-CHOP (N = 500) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IPI (2 vs. 3 bis 5), Bulky Disease definiert als eine Läsion $\geq 7,5$ cm (vorhanden vs. nicht vorhanden) und geografischer Region (USA, Westeuropa, Kanada und Australien vs. Asien vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [8-12]. Dabei wurde gemäß Fachinformation von Polatuzumab Vedotin [8] über 6 Zyklen (jeweils 21 Tage) Polatuzumab Vedotin + R-CHP verabreicht, gefolgt von 2 Zyklen (jeweils 21 Tage) Rituximab als Monotherapie. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP). Die Dosierung der Wirkstoffe des R-CHOP-Therapieprogrammes entsprach dabei den

Vorgaben der Fachinformationen [9-13]. Die Behandlung erfolgte über 6 Zyklen (jeweils 21 Tage) R-CHOP, gefolgt von 2 Zyklen (jeweils 21 Tage) Rituximab als Monotherapie. Gemäß Fachinformation [9] soll Rituximab in Kombination mit CHOP über 8 Zyklen angewendet werden. Laut G-BA stellt gemäß Versorgungskontext in Deutschland eine Gabe von 6 Zyklen allerdings die Standardbehandlung im Anwendungsgebiet dar. Eine Gabe von 6 bis 8 Zyklen ist gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse demzufolge möglich. Die Behandlung im Vergleichsarm der Studie entspricht damit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bzw. dem Versorgungskontext in Deutschland gemäß G-BA.

Ein Wechsel vom Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms war nicht erlaubt. Antineoplastische Folgetherapien waren in beiden Studienarmen ohne Einschränkung möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie POLARIX war das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Limitationen der Studie POLARIX

Eignung der Gesamtpopulation der Studie POLARIX für die vorliegende Nutzenbewertung

Gemäß Studienplanung war der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Subtypen des DLBCL sowie verwandten Entitäten in die Studie POLARIX vorgesehen. Neben den vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Polatuzumab Vedotin umfassten Patientinnen und Patienten mit DLBCL war u. a. beispielsweise auch der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HGBL vorgesehen (siehe Tabelle 6), die vom vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Polatuzumab Vedotin nicht umfasst sind [8,14]. Tatsächlich wurden in die Studie POLARIX neben Patientinnen und Patienten mit DLBCL (85 %) zu einem gewissen Anteil auch Patientinnen und Patienten mit HGBL und anderen großzelligen B-Zell-Lymphomen eingeschlossen (insgesamt 15 %, siehe Tabelle 9). Die Patientenpopulation der Studie POLARIX umfasst somit auch Patientinnen und Patienten, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (HGBL: 10 % der Patientenpopulation) bzw. für die unklar ist, ob diese umfasst sind (andere großzellige B-Zell-Lymphome: 5 % der Patientenpopulation). Separate Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBL und anderen großzelligen B-Zell-Lymphomen legt der pU im Dossier für die Studie POLARIX nicht vor. Da der Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLBCL mehr als 80 % der gesamten Studienpopulation ausmacht, kann für die Nutzenbewertung dennoch die gesamte Studienpopulation betrachtet werden. Es bleibt jedoch unklar, ob die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation uneingeschränkt auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung mit DLBCL übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Nachsorgeuntersuchungen in der Studie POLARIX

Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie erfolgte in der Studie POLARIX durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt basierend auf klinischen Untersuchungen und mittels bildgebendem Verfahren (Positronenemissionstomografie [PET]/CT- und / oder CT [mit Kontrastmittel]-Aufnahmen) unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome [15]. PET/CT- und dedizierte CT-Aufnahmen wurden beim Screening und 6 bis 8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt, eine Interimsuntersuchung erfolgte nach Zyklus 4. In der Nachbeobachtungsphase (Follow-up) wurden bildgebende Verfahren alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren nach letzter Dosis der Studienmedikation, dann alle 12 Monate in den darauffolgenden 3 Jahren angewendet.

Gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem DLBCL und verwandten Entitäten stehen für asymptomatische Patientinnen und Patienten mit erfolgreicher Therapie als Nachsorge körperliche Untersuchungen, die Kontrolle von Laborwerten und eine ausführliche Anamnese der Symptome und Beschwerden im Vordergrund, wobei auf klinischer Erfahrung beruhend empfohlen wird, Kontrolluntersuchungen in den ersten beiden Jahren nach Therapieende alle 3 Monate und in den darauffolgenden 3 Jahren alle 6 Monate durchzuführen. Bei Patientinnen und Patienten in kompletter metabolischer Remission sollte auf eine routinemäßige Bildgebung verzichtet werden [16]. Diese Empfehlungen ergeben sich daraus, dass in Studien zur routinemäßigen Nachsorge mittels Bildgebung in der Erstlinientherapie eine Häufung falsch-positiver Befunde festgestellt wurde und kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte.

In der Studie POLARIX erfolgte die Nachsorgeuntersuchung mittels bildgebenden Verfahren in sehr regelmäßigen Abständen auch ohne Vorliegen einer Symptomatik. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen gemäß Leitlinie bzw. dem Vorgehen im klinischen Versorgungsalltag in Deutschland, wie im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bestätigt wurde [17]. Zudem liegen keine Angaben dazu vor, wie in der Studie vorgegangen wurde, um die Untersuchungsergebnisse aus bildgebenden Verfahren zu bestätigen bzw. zu falsifizieren. Insgesamt bleibt daher unklar, ob die Studienergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Datenschnitte

Für die laufende Studie POLARIX wurden bislang 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 28.06.2021: primäre Analyse zum PFS für die globale Population, präspezifiziert nach Eintreten von etwa 228 PFS-Ereignissen und mindestens 24 Monate

nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten während der globalen Rekrutierungsphase, je nachdem was später eintritt

- 2. Datenschnitt vom 25.02.2022: nicht präspezifizierte und nicht behördlich geforderte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben für die globale Population etwa 32 Monate nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten
- 3. Datenschnitt vom 15.06.2022: finale Analyse zum Gesamtüberleben, 36 Monate nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten während der globalen Rekrutierungsphase, präspezifiziert nach Eintreten von etwa 178 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben für die globale Population

Gemäß Studienplanung ist das Ende der Studie vorgesehen, wenn die letzte Patientin bzw. der letzte Patient das Follow-up beendet oder die Studie abgebrochen hat. Das Studienende wird etwa 65 Monate nach Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten erwartet. Zu diesem Zeitpunkt sollten alle Patientinnen und Patienten mindestens 3 Jahre nachbeobachtet worden sein.

Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 15.06.2022 (finale Analyse zum Gesamtüberleben) werden für die vorliegende Bewertung herangezogen. Allerdings wurden die geplanten Auswertungen vom pU nicht für alle Endpunkte vorgelegt, womit die vorliegenden Daten potenziell inhaltlich unvollständig sind. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Textabschnitt „Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)“).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
POLARIX	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einverständniserklärung
Morbidität	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. ereignisfreies Überleben (EFS)	bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS)	bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^a
<p>a. Nach diesem Zeitraum sollte die Prüferärztin / der Prüferarzt SUEs melden, von denen angenommen wird, dass sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen (ohne zeitliche Beschränkung). Alle UEs von besonderem Interesse, die nach Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes mit der Studienmedikation in Verbindung stehen, sollten bis 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet werden.</p> <p>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; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist eine Nachbeobachtung bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einverständniserklärung vorgesehen.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage) erhoben wurden. Ausschließlich UEs von besonderem Interesse bzw. SUEs, die nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes mit der Studienmedikation in Verbindung stehen, sollten bis 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ohne zeitliche Beschränkung berichtet werden. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. das ereignisfreie Überleben (EFS) sowie die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist eine Nachbeobachtung bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant. Die

Beobachtungszeiten für diese Endpunkte sind damit zwar ebenfalls systematisch verkürzt, decken allerdings einen deutlich längeren Zeitraum als die Endpunkte zu Nebenwirkungen ab. Zudem ist positiv anzumerken, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte unabhängig vom Auftreten einer Krankheitsprogression auch nach Behandlungsende fortgeführt wurde.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N ^a = 500	R-CHOP N ^a = 500
POLARIX		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (11)	63 (12)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	46 / 54
Geografische Region ^b , n (%)		
Westeuropa / USA / Kanada / Australien	302 (60)	301 (60)
Asien	141 (28)	140 (28)
Rest der Welt	57 (11)	59 (12)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose und Beginn der Studienmedikation [Tage], Median [Q1; Q3]	24 [14; 35]	26 [15; 39]
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	197 (39)	195 (39)
1	222 (44)	221 (44)
2	81 (16)	82 (16)
Ann-Arbor-Stadium, n (%)		
I	2 (< 1)	11 (2)
II	51 (10)	45 (9)
III	147 (29)	136 (27)
IV	300 (60)	308 (62)
IPI (IxRS) ^b		
2	190 (38) ^c	191 (38) ^c
3–5	310 (62) ^d	309 (62) ^d

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N ^a = 500	R-CHOP N ^a = 500
Bulky Disease ^{b, e}		
vorhanden	210 (42)	210 (42)
nicht vorhanden	290 (58)	290 (58)
Anzahl extranodaler Stellen, n (%)		
0-1	261 (52)	260 (52)
≥ 2	239 (48)	240 (48)
NHL histologische Diagnose (eCRF), n (%)		
DLBCL NOS, ABC, GCB	430 (86)	420 (84)
HGBL, NOS, DHL / THL	44 (9)	52 (10)
anderes großzelliges B-Zell-Lymphom	26 (5)	28 (6)
Cell of Origin gemäß Zentrallabor, n (%)		
ABC	131 (26)	143 (29)
GCB	193 (39)	187 (37)
nicht klassifiziert	53 (11)	60 (12)
unbekannt	123 (25)	110 (22)
Double-Expressor-Lymphom gemäß Zentrallabor, n (%)		
ja	150 (30)	163 (33)
nein	253 (51)	244 (49)
unbekannt	97 (19)	93 (19)
Therapieabbruch, n (%) ^f	57 (11)	69 (14)
Studienabbruch, n (%) ^g	88 (18)	100 (20)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Stratifizierungsfaktor der Randomisierung</p> <p>c. Gemäß eCRF lag abweichend von den Angaben gemäß IxRS bei 1 Patientin / Patient im Interventionsarm ein IPI von 1 und bei 8 Patientinnen / Patienten im Interventionsarm bzw. 7 Patientinnen / Patienten im Vergleichsarm ein IPI von 3–5 vor.</p> <p>d. Gemäß eCRF lag abweichend von den Angaben gemäß IxRS bei 6 Patientinnen / Patienten im Interventionsarm und bei 3 Patientinnen / Patienten im Vergleichsarm ein IPI von 2 vor.</p> <p>e. definiert als eine Läsion ≥ 7,5 cm</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UE (12 vs. 19), Krankheitsprogression (12 vs. 18), Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes (12 vs. 15)</p> <p>g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Tod (68 vs. 79), Rückzug der Einverständniserklärung der Patientin / des Patienten (12 vs. 14)</p> <p>ABC: aktivierter B-Zell-Typ; DHL: Double-Hit-Lymphom; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; GCB: Keimzentrums-B-Zell-Typ; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; IxRS: Interaktives Voice / Web Response System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NOS: nicht anderweitig spezifiziert; 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; THL: Triple-Hit-Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Behandlungsarmen der Studie POLARIX hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt, 46 % der Patientenpopulation war weiblich. 60 % der Patientinnen und Patienten kam aus Westeuropa, USA, Kanada und Australien, etwa 30 % der Patientinnen und Patienten stammten aus Asien. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wies einen ECOG-PS von 0 (39 %) oder 1 (44 %) sowie ein Ann-Arbor-Stadium IV (61 %) auf. Bei 62 % der Patientinnen und Patienten lag ein hoch-intermediäres bis hohes Risiko gemäß IPI vor. Zum Zeitpunkt des Beginns der Studienmedikation waren seit der Diagnose im Median 24 Tage bzw. 26 Tage (Interventions- bzw. Vergleichsarm) vergangen. Eine Bulky Disease, definiert als eine Läsion $\geq 7,5$ cm, wiesen 42 % der Patientinnen und Patienten auf. Beim Großteil der Patientinnen und Patienten (85 %) lag die histologische Diagnose eines DLBCL, NOS, ABC-Typ oder GCB-Typ vor. 10 % der Patientinnen und Patienten wiesen ein HGBL, NOS, Double-Hit- oder Triple-Hit-Lymphom, 5 % andere großzellige B-Zell-Lymphome auf (siehe hierzu Textabschnitt „Eignung der Gesamtpopulation der Studie POLARIX für die vorliegende Nutzenbewertung“).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und (soweit verfügbar) die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie	Polatuzumab Vedotin + R-CHP		R-CHOP	
Dauer Studienphase	N = 500 ^a		N = 500 ^a	
Endpunktkategorie				
POLARIX				
Behandlungsdauer [Monate] ^b				
Median [Q1; Q3]	Polatuzumab Vedotin:	3,5 [3,4; 3,6]	Vincristin:	3,5 [3,4; 3,5]
	Rituximab:	4,9 [4,9; 5,1]	Rituximab:	4,9 [4,9; 5,1]
	Cyclophosphamid:	3,5 [3,5; 3,6]	Cyclophosphamid:	3,5 [3,4; 3,5]
	Doxorubicin:	3,5 [3,5; 3,6]	Doxorubicin:	3,5 [3,4; 3,5]
	Prednison:	3,6 [3,6; 3,7]	Prednison:	3,6 [3,6; 3,7]
Mittelwert (SD)	Polatuzumab Vedotin:	3,4 (0,6)	Vincristin:	3,4 (0,7)
	Rituximab:	4,8 (0,9)	Rituximab:	4,6 (1,2)
	Cyclophosphamid:	3,5 (0,6)	Cyclophosphamid:	3,4 (0,7)
	Doxorubicin:	3,5 (0,6)	Doxorubicin:	3,4 (0,7)
	Prednison:	3,6 (0,6)	Prednison:	3,5 (0,7)
Beobachtungsdauer [Monate]				
Gesamtüberleben ^c				
Median [Q1; Q3]	39,2 [36,3; 42,6]		38,7 [36,2; 42,6]	
Mittelwert (SD)	k. A.		k. A.	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. ereignisfreies Überleben (EFS)				
Median [Q1; Q3]	k. A.		k. A.	
Mittelwert (SD)	k. A.		k. A.	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS)				
Median [Q1; Q3]	30 [13,3; 31,7]		29,1 [9,2; 31,0]	
Mittelwert (SD)	k. A.		k. A.	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				
Median [Q1; Q3]	30 [13,3; 31,7]		29,1 [9,2; 31,0]	
Mittelwert (SD)	k. A.		k. A.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)				
Median [Q1; Q3]	30 [13,3; 31,7]		29,1 [9,2; 31,0]	
Mittelwert (SD)	k. A.		k. A.	
Nebenwirkungen				
Median [Q1; Q3]	k. A. ^d		k. A. ^d	
Mittelwert (SD)	k. A. ^d		k. A. ^d	

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Studie	Polatuzumab Vedotin + R-CHP	R-CHOP
Dauer Studienphase	N = 500 ^a	N = 500 ^a
Endpunktkategorie		
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Angaben zu Median [Q1; Q3] und Mittelwert (SD) liegen nur für die einzelnen Wirkstoffe vor.</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer wird anhand einer Kaplan-Meier-Kurve berechnet, in der verstorbene Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patientinnen und Patienten hingegen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Event gewertet werden.</p> <p>d. Die Angaben des pU sind nicht geeignet. Diese basieren auf der Reverse Kaplan-Meier Methode, die für die Endpunkte zu Nebenwirkungen keine adäquate Methode zur Berechnung der Beobachtungsdauer darstellt.</p> <p>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; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; 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; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane und mittlere Behandlungsdauer ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind ebenfalls zwischen den Studienarmen vergleichbar. Angaben zur mittleren Beobachtungsdauer für diese Endpunkte liegen nicht vor.

Zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. das EFS und die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen keine Angaben vor. Da die Beobachtungsdauer jeweils an die Behandlungsdauer geknüpft ist (bis zu 5 Jahre bzw. 90 Tage nach der letzten Dosis) und Therapie- bzw. Studienabbrüche insgesamt nicht häufig sowie in vergleichbarer Größenordnung im Interventions- und Vergleichsarm aufgetreten sind (siehe Tabelle 9), ist in der vorliegenden Datensituation davon auszugehen, dass die Beobachtungsdauer – ebenso wie die Behandlungsdauer – zwischen den Studienarmen vergleichbar ist. 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.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 500	R-CHOP N = 500
POLARIX		
≥ 1 neue Anti-Lymphom-Therapie ^a	128 (25,6)	170 (34,0)
≥ 1 Strahlentherapie	49 (9,8)	67 (13,4)
vorgeplante Behandlung	13 (2,6)	19 (3,8)
ungeplante Behandlung	36 (7,2)	48 (9,6)
≥ 1 systemische Therapie	98 (19,6)	135 (27,0)
Stammzelltransplantation	20 (4,0)	34 (6,8)
autologe Transplantation	20 (4,0)	31 (6,2)
allogene Transplantation	0 (0)	3 (0,6)
CAR-T-Zell-Therapie	11 (2,2)	18 (3,6)
platinbasierte Therapie ^b	45 (9,0)	69 (13,8)
<p>a. einschließlich vorgeplanter Strahlentherapie b. platinbasierte Therapie bezieht sich auf Regime, die typischerweise eine konsolidierende Transplantation oder zelluläre Therapien beabsichtigen (einschließlich R-GDP, R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP o. ä.)</p> <p>CAR: Chimärer Antigenrezeptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; 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; R-DHAP: Rituximab in Kombination mit Dexamethason, hoch dosiertem Cytarabin und Cisplatin; R-ESHAP: Rituximab in Kombination mit Etoposid, Methylprednisolon, hoch dosiertem Cytarabin und Cisplatin; R-GDP: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin; R-ICE: Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid</p>		

In der Studie POLARIX waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Insgesamt erhielten im Interventionsarm 26 % und im Vergleichsarm 34 % der Patientinnen und Patienten mindestens 1 neue Anti-Lymphom-Therapie. Unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein anderes EFS-Ereignis als Tod auftrat (150 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 178 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, siehe Tabelle 15) eine Folgetherapie erhielten, würde dies bedeuten, dass im Interventionsarm 85 % und im Vergleichsarm 96 % dieser Patientinnen und Patienten mindestens 1 neue Anti-Lymphom-Therapie (inklusive vorgeplanter Strahlentherapie) erhielten. Eine systemische Therapie erhielten im Interventionsarm 20 % der Patientinnen und Patienten (bezogen auf ein anderes EFS-Ereignis als Tod 65 %), im Vergleichsarm 27 % der Patientinnen und Patienten (bezogen auf ein anderes EFS-Ereignis als Tod 76 %). Am häufigsten wurde dabei in beiden Studienarmen eine platinbasierte Therapie verabreicht, wobei sich diese gemäß Angaben im Dossier auf Regime

bezieht, die typischerweise im Anschluss eine konsolidierende Transplantation oder zelluläre Therapien beabsichtigen. Aus den vorliegenden Angaben zu Stammzelltransplantationen und CAR-T-Zelltherapien, die während des Beobachtungszeitraums der Studie als Folgetherapie dokumentiert wurden, geht hervor, dass in beiden Studienarmen jeweils ein Teil der Patientinnen und Patienten solche systemischen Therapien erhielt (Stammzelltransplantation: 4 % vs. 7 %, bezogen auf ein anderes EFS-Ereignis als Tod 13 % vs. 19 %; CAR-T-Zelltherapien: 2 % vs. 4 %, bezogen auf ein anderes EFS-Ereignis als Tod 7 % vs. 10 %). Auf Basis der zum Zeitpunkt der Bewertung vorliegenden Leitlinienempfehlungen [16] ist zwar davon auszugehen, dass insbesondere CAR-T-Zelltherapien im aktuellen Versorgungskontext häufiger eingesetzt werden, in der vorliegenden Datensituation mit geringem Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Folgetherapie zwischen den Studienarmen bleibt dies für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Polatumumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
POLARIX	ja	ja	ja	ja	nein ^a	ja	hoch
<p>a. Gemäß statistischem Analyseplan waren für die Studie POLARIX Auswertungen explizit für HTA geplant, die getrennt vom Studienbericht berichtet werden sollten (zur detaillierten Erläuterung siehe nachfolgenden Textabschnitt). In den Studienunterlagen und den weiteren mit dem Dossier vom pU übermittelten Unterlagen sind die Auswertungen gemäß Studienplanung jedoch nicht enthalten. In der vorliegenden Situation liegt somit eine potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.</p> <p>HTA: Health Technology Assessment; 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>							

Gemäß statistischem Analyseplan waren für die Studie POLARIX Auswertungen explizit für Health Technology Assessment (HTA) geplant, die getrennt vom Studienbericht berichtet werden sollten. Hierbei handelt es sich um Auswertungen zu explorativen Wirksamkeitsendpunkten bzw. explorativen patientenberichteten Endpunkten wie beispielsweise dem vollständigen Ansprechen (CR) zu Monat 24 nach Randomisierung oder zusätzliche Auswertungen zur B-Symptomatik. In den Studienunterlagen und den weiteren

mit dem Dossier vom pU übermittelten Unterlagen sind jedoch keine Auswertungen zu diesen Endpunkten enthalten. Eine Begründung, warum die Auswertungen nicht berichtet wurden, liegt im Dossier nicht vor. In der vorliegenden Situation liegt somit eine potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie POLARIX wird daher als hoch eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der Studie POLARIX auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Die Patientinnen und Patienten in der Studie POLARIX seien zu einem etwas höheren Anteil männlichen Geschlechts gewesen (Polatuzumab Vedotin + R-CHP: 53,6 %; R-CHOP: 54 %). Auch in den deutschen Leitlinien werde von einer leichten Prädominanz bei Männern berichtet [18]. Das mediane Alter der Studienpopulation liege bei 65 Jahren und entspreche damit den Angabe der Literatur für den deutschen Versorgungskontext [18]. Über 60 % der Studienpatientinnen und -patienten stammten aus Ländern mit überwiegend kaukasischer Bevölkerung. Damit sei von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auszugehen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Textabschnitt zu „Nachsorgeuntersuchungen in der Studie POLARIX“.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale (FACT-LymS)
 - erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity Subscale (FACT/GOG-NtxS)
 - Gesundheitszustand erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - periphere Neuropathie
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS ^b , FACT/GOG-NtxS ^c)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Periphere Neuropathie	Infusionsbedingte Reaktionen	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)	Weitere spezifische UEs ^{d, e}
POLARIX	ja	ja	nein ^f	nein ^f	nein ^f	ja	ja	ja	nein ^f	nein ^g	ja	ja
<p>a. operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben (EFS); umfasst die Ereignisse Tod, Progression / Rezidiv, kein Erreichen eines CR zum Behandlungsende, je nachdem was zuerst eintritt; zur Erläuterung siehe nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>b. Die lymphomspezifische Subskala FACT-LymS ist Bestandteil des FACT-LYM. In der Studie wurde nur die Subskala erhoben.</p> <p>c. Die Subskala zur Neurotoxizität FACT/GOG-NtxS ist Bestandteil des FACT/GOG-Ntx. In der Studie wurde nur die Subskala erhoben.</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): febrile Neutropenie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs)</p> <p>f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>g. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen im Dossier zwar keine geeigneten Auswertungen vor, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs abgebildet; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt.</p> <p>CR: vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FACT/GOG-NtxS: Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity Subscale; FACT-LYM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Anmerkungen zu eingeschlossenen Endpunkten

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich. Das Nichterreichen einer Remission bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter Remission

bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der aktuellen Therapielinie stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine Kuration in einer folgenden Therapielinie zwar weiterhin grundsätzlich möglich, jedoch weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Alternativ könnte in der vorliegenden Datensituation mit ausreichend langer Beobachtungszeit (siehe Tabelle 10; die meisten Krankheitsrückfälle beim bisher unbehandelten DLBCL ereignen sich innerhalb der ersten 2 Jahre [16]) auch das Gegenereignis, also die Kuration, als Endpunkt betrachtet werden. Auswertungen zur Abbildung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Kuration zum Zeitpunkt 24 Monate nach Randomisierung (CR zu Monat 24) waren für die Studie zwar explizit geplant, Ergebnisse hierzu wurden jedoch nicht berichtet (zur detaillierten Erläuterung und Konsequenzen für das Verzerrungspotenzial siehe Textabschnitt „Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)“ in Abschnitt I 3.2).

In der Studie POLARIX wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des kombinierten Endpunkts ereignisfreies Überleben (EFS) erfasst wurden. Für die Bewertung des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (im Folgenden als Ereignisrate bezeichnet) sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (EFS) herangezogen. Gemäß Studienplanung waren folgende Operationalisierungen für das EFS präspezifiziert:

- EFS_{eff} , definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, Progression / Rezidiv, Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie aus Wirksamkeitsgründen (aber nicht wegen Progress oder Rezidiv), und positiver Restbefall bei Biopsie nach Behandlungsende, unabhängig davon, ob eine neue Anti-Lymphom-Therapie begonnen wurde oder nicht
- EFS_{all} , definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, Progression / Rezidiv, Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie

In Modul 4 A legt der pU Ergebnisse zum EFS_{eff} vor. Zudem legt er Ergebnisse zu einer weiteren post hoc definierten Operationalisierung des EFS vor (EFS-EOT). Das EFS-EOT war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Progress oder Rezidiv
- Nichterreichen eines CR zum Behandlungsende

Die Operationalisierung des EFS-EOT wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da diese geeignet ist, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Erfasst werden sowohl ein möglicher Krankheitsrückfall nach Erreichen eines CR (über die Ereignisse Rezidiv und Tod), eine Krankheitsprogression, als auch das Nichterreichen eines CR durch die Therapie. Unabhängig davon, dass für den Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung die Operationalisierung EFS-EOT relevant ist, zeigen sich vergleichbare Ergebnisse für die gemäß Studienplanung präspezifizierte Operationalisierung EFS_{eff}.

Die Beurteilung des Ansprechens der Therapie erfolgte in der Studie POLARIX durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt basierend auf klinischen Untersuchungen und mittels bildgebendem Verfahren (PET/CT- und / oder CT [mit Kontrastmittel]-Aufnahmen) unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome [15]. Wie zuvor beschrieben bleibt aufgrund der vom Versorgungsalltag abweichenden Nachsorgeuntersuchungen in der Studie POLARIX unklar, ob die Studienergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Textabschnitt „Nachsorgeuntersuchungen in der Studie POLARIX“ in Abschnitt I 3.2). Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Im Dossier des pU liegen Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30, FACT-LymS und FACT/GOG-NtxS, zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 vor.

Der EORTC QLQ-C30, die FACT-LymS und die EQ-5D VAS wurde in der Studie POLARIX jeweils an Tag 1 in Zyklus 1 (Baseline), Zyklus 2, Zyklus 3 und Zyklus 5, bei Behandlungsende sowie in der Nachbeobachtungsphase (Follow-up) alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren nach letzter Dosis der Studienmedikation, dann alle 12 Monate in den darauffolgenden 3 Jahren erhoben. Die FACT/GOG-NtxS wurde zusätzlich auch in Zyklus 4 sowie Zyklus 6 bis 8 (jeweils an Tag 1) erhoben.

In Modul 4 A des Dossiers liegen für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) jeweils Responderanalysen sowie Analysen mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Studienverlauf vor. Für die Responderanalysen betrachtet der pU zum einen den Auswertungszeitpunkt zum Behandlungsende, zum anderen den Auswertungszeitpunkt Monat 24 nach Behandlungsende. Für die MMRM-Analysen legt der pU jeweils Auswertungen zu allen einzelnen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Monat 48 nach Behandlungsende vor. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen und

Auswertungen mittels MMRM sind für die vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

In der Studie POLARIX waren Erhebungen von patientenberichteten Endpunkten bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant. Zu Monat 24 nach Behandlungsende liegen die Rücklaufquoten jedoch – auch unter Berücksichtigung der im Studienverlauf aufgetretenen Todesfälle – deutlich unter 70 %. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt Monat 24 nach Behandlungsende sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Grundsätzlich wäre angesichts der Rückläufe eine Auswertung mittels 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, die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zum jeweiligen Zeitpunkt enthalten. Es fehlen jedoch Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten insgesamt pro angegebener Effektschätzung in das jeweilige MMRM eingegangen sind. Damit kann nicht nachvollzogen werden, ob und für welche der angegebenen Auswertungszeitpunkte der Anteil an in die Analysen eingegangenen Patientinnen und Patienten über 70 % liegt. Darüber hinaus ist unklar, ob die Effektschätzungen als Aussage zu einem Zeitpunkt oder als Aussage über den gesamten Verlauf bis zu diesem Zeitpunkt zu interpretieren sind. Die vom pU vorgelegten MMRM-Auswertungen sind für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

Für die vorliegende Bewertung wären MMRM-Analysen notwendig, in denen alle Beobachtungen berücksichtigt werden, unter Angabe der insgesamt in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten. Dabei ist eine Effektschätzung vorzuziehen, die den gesamten Verlauf bis zu einem Zeitpunkt abbildet (zu interpretieren als Mittel über alle Zeitpunkte) – im Gegensatz zu einer Effektschätzung, die sich explizit nur auf einen einzelnen Zeitpunkt bezieht. Zudem ist bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation zu berücksichtigen, dass sich die Zeitpunkte zu Monat 6, 12, 18, 24, 36 und 48 der Nachbeobachtung (Follow-up) auf die Beobachtungsdauer nach letzter Dosis beziehen. In solchen Fällen müssen die Werte in nachvollziehbarer Weise den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung (d. h. den korrespondierenden zeitlichen Visiten) zugeordnet werden.

Nebenwirkungen

Operationalisierung von spezifischen UEs in der Studie POLARIX

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu UEs von speziellem Interesse („Adverse Events of special Interest“, AESI) und ausgewählten UEs („selected AEs“) vor, darunter u. a. periphere Neuropathie, (febrile) Neutropenie, und Infektionen. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass Auswertungen zu diesen in Modul 4 A aufgeführten AESI und selected AEs für die Studie POLARIX gemäß Studienplanung präspezifiziert waren. Es ist

jedoch unklar, auf welcher Operationalisierung die in Modul 4 A vom pU berichteten AESI und selected AEs jeweils basieren. Im Studienbericht werden hingegen keine Ergebnisse zu AESI und selected AEs berichtet, sondern zu „Adverse Events of particular Interest“ (AEPI). Unter den AEPI finden sich zwar zum Teil UEs, die analog zu AESI bzw. selected AE benannt sind (z. B. periphere Neuropathie, [febrile] Neutropenie, und Infektionen). Allerdings umfassen die AEPI auch zusätzliche UEs, die unter den AESI und selected AEs gemäß Studienprotokoll nicht gelistet sind (z. B. infusionsbedingte Reaktionen), während wiederum einige AESI und selected AEs nicht unter den AEPI gelistet sind. Somit sind die im Studienbericht dargestellten Auswertungen und die gemäß Studienprotokoll geplanten Auswertungen nicht deckungsgleich. Damit sind 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 Nutzenbewertung geeignet.

Periphere Neuropathie

Zur peripheren Neuropathie liegen im Dossier des pU Auswertungen im Rahmen von AESI und selected AEs bzw. AEPI vor. Diese Auswertungen sind wie zuvor beschrieben für die Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Grundsätzlich wäre eine Erfassung aller patientenrelevanten Ereignisse beispielsweise aus der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) [broad] zur peripheren Neuropathie für die Nutzenbewertung wünschenswert. Auf Basis der in der Studie aufgetretenen häufigen UEs auf Systemorganklasse(SOC)- und bevorzugter Begriff(PT)-Ebene ist insgesamt jedoch nicht davon auszugehen, dass sich für den Endpunkt relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen (siehe I Anhang C).

Die Symptomatik der peripheren Neuropathie wurde in der Studie POLARIX ebenfalls erhoben, mittels FACT/GOG-NtxS. Zu diesem Endpunkt liegen jedoch auch keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor (Details siehe Textabschnitt „Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität“).

Infusionsbedingte Reaktionen

Zu infusionsbedingten Reaktionen liegen im Dossier des pU Auswertungen im Rahmen von AEPI vor. Diese Auswertungen sind wie zuvor beschrieben für die Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Neben den zuvor genannten Unklarheiten bezüglich der AEPI besteht zusätzlich die Einschränkung, dass unklar ist, inwiefern für die Einschätzung der Prüferinnen 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).

Gemäß Studienplanung waren für die Studie POLARIX zwar keine Auswertungen von infusionsbedingten Reaktionen vorgesehen, jedoch war die Erfassung von „infusion-related reactions“ prädefiniert. Für UEs, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der

Infusion der Studienmedikation auftraten, sollten die jeweils zugrunde liegenden individuellen Symptome (z. B. Dyspnoe, Hypotension) dokumentiert werden, anstelle der Diagnose einer allergischen Reaktion oder Infusionsreaktion. Zu infusionsbedingten Reaktionen liegen zwar keine geeigneten zusammenfassenden Auswertungen aller Ereignisse vor, auf Basis der vorliegenden Angaben zur Erfassung von „infusion-related reactions“ sowie den in der Studie aufgetretenen häufigen UEs (siehe I Anhang C) wird jedoch davon ausgegangen, dass Symptome, die als infusionsbedingte Reaktionen in der Studie POLARIX auftraten, auch in die Auswertungen zu UEs eingingen. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind daher über die weiteren spezifischen UEs abgebildet.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Polatumumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS ^b , FACT/GOG-NtxS ^c)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Periphere Neuropathie	Infusionsbedingte Reaktionen	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)	Weitere spezifische UEs ^{d,e}	
POLARIX	H	H ^f	H ^f	– ^g	– ^g	– ^g	H ^f	H ^f	H ^f	– ^g	– ^h	H ^f	H ^f	
<p>a. operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben (EFS); umfasst die Ereignisse Tod, Progression / Rezidiv, kein Erreichen eines CR zum Behandlungsende, je nachdem was zuerst eintritt; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>b. Die lymphomspezifische Subskala FACT-LymS ist Bestandteil des FACT-LYM. In der Studie wurde nur die Subskala erhoben.</p> <p>c. Die Subskala zur Neurotoxizität FACT-GOG-NtxS ist Bestandteil des FACT/GOG-Ntx. In der Studie wurde nur die Subskala erhoben.</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): febrile Neutropenie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs)</p> <p>f. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial</p> <p>g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>h. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen im Dossier zwar keine geeigneten Auswertungen vor, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs abgebildet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1.</p> <p>CR: vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FACT/GOG-NtxS: Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity Subscale; FACT-LYM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten wird aufgrund des endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials (siehe Tabelle 12) als hoch bewertet. Dies ist darin begründet, dass eine potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt

(zur detaillierten Erläuterung siehe Textabschnitt „Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)“ in Abschnitt I 3.2).

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Die Studie POLARIX umfasst neben Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung auch eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit HGBL, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst sind. Da der Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLBCL mehr als 80 % der gesamten Studienpopulation ausmacht, kann für die Nutzenbewertung dennoch die gesamte Studienpopulation betrachtet werden. Es bleibt jedoch unklar, ob die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation uneingeschränkt auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung mit DLBCL übertragbar sind (siehe Textabschnitt zu „Eignung der Gesamtpopulation der Studie POLARIX für die vorliegende Nutzenbewertung“ in Abschnitt I 3.2). Darüber hinaus besteht eine weitere Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse aufgrund von vom Versorgungsalltag abweichenden Nachsorgeuntersuchungen (siehe Textabschnitt „Nachsorgeuntersuchungen in der Studie POLARIX“ in Abschnitt I 3.2). Unabhängig davon wird für die Studie POLARIX das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da eine potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt (explizit für HTA geplante Auswertungen wurden nicht berichtet; zur detaillierten Erläuterung siehe Textabschnitt „Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)“ in Abschnitt I 3.2). 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 daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin + R-CHP mit R-CHOP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

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 (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POLARIX					
Mortalität					
Gesamtüberleben	500	n. e. 69 (13,8)	500	n. e. 77 (15,4)	HR: 0,88 [0,64; 1,22]; 0,450 ^b
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
Ereignisrate ^c	500	– 169 (33,8)	500	– 199 (39,8)	0,85 [0,72; 1,00]; 0,051
Tod	500	– 19 (3,8)	500	– 21 (4,2)	– ^d
Progression / Rezidiv	500	– 95 (19,0)	500	– 123 (24,6)	– ^d
kein Erreichen eines CR zum Behandlungsende	500	– 55 (11,0)	500	– 55 (11,0)	– ^d
ereignisfreies Überleben (EFS)	500	n. e. 169 (33,8)	500	n. e. 199 (39,8)	HR: 0,80 [0,65; 0,98]; 0,030 ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT- LymS, FACT/GOG-NtxS)				keine geeigneten Daten ^e	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				keine geeigneten Daten ^e	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30				keine geeigneten Daten ^e	
Nebenwirkungen^f					
UEs (ergänzend dargestellt)	495	– 485 (98,0)	498	– 491 (98,6)	–
SUEs	495	– 170 (34,3)	498	– 155 (31,1)	1,10 [0,92; 1,32]; 0,292
schwere UEs ^g	495	– 310 (62,6)	498	– 302 (60,6)	1,03 [0,94; 1,14]; 0,542

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Polatuzumab Vedotin + R-CHP		R-CHOP		Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
Abbruch wegen UEs	495	– 30 (6,1)	498	– 30 (6,0)	1,01 [0,62; 1,64]; > 0,999
periphere Neuropathie				keine geeigneten Daten ^e	
infusionsbedingte Reaktionen				Auswertung nicht geeignet ^h	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^g)	495	– 76 (15,4)	498	– 66 (13,3)	1,16 [0,85; 1,57]; 0,530
weitere spezifische UEs					
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^g)	495	– 64 (12,9)	498	– 38 (7,6)	1,69 [1,16; 2,48]; 0,006
Diarrhö (PT, schwere UEs ^g)	495	– 18 (3,6)	498	– 8 (1,6)	2,26 [0,99; 5,16]; 0,047
<p>a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [19]. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>b. HR und KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach IPI (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden) und geografischer Region (USA, Westeuropa, Kanada und Australien vs. Asien vs. Rest der Welt). p-Wert aus Log-Rank-Test.</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem qualifizierenden Ereignis für das EFS. Die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.</p> <p>d. Da für die Einzelkomponenten jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse für das EFS angegeben sind, wird auf die Darstellung von Effektschätzern zu den Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>f. Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis jeglicher Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie auftraten, je nachdem was früher eintritt</p> <p>g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>h. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen im Dossier zwar keine geeigneten Auswertungen vor, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs abgebildet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1.</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

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 (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CR: vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; 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; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben 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.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert über die Ereignisrate und das EFS, zeigt sich für die Ereignisrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, für das EFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Männer ergibt sich ein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP (siehe Abschnitt I 4.4).

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

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, FACT-LymS und FACT/GOG-NtxS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Schwere UE

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Spezifische UEs

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 I 4.1), die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch 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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Febrile Neutropenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt febrile Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP.

Diarrhö (schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal IPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit IPI 3 bis 5 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Für Patientinnen und Patienten mit IPI 1 bis 2 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 für Patientinnen und Patienten mit IPI 1 bis 2 nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

Für die Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter waren in der Studie POLARIX keine Kategorien präspezifiziert. In den Studienunterlagen liegen zu diesem Merkmal Ergebnisse zu Subgruppenanalysen basierend auf 2 unterschiedlichen Trennwerten von 60 Jahren und 65 Jahren vor. In Modul 4 A des Dossiers legt der pU Ergebnisse zu den Alterskategorien ≤ 60 vs. > 60 Jahre vor. Diese Einteilung wird in der vorliegenden Indikation als inhaltlich sinnvoll eingeschätzt, da ein Alter von 60 Jahren der prognostisch relevanten Altersgrenze gemäß IPI entspricht [16].

Für die Subgruppenanalysen zum Merkmal IPI waren in der Studie POLARIX ebenfalls keine Kategorien präspezifiziert. In den Studienunterlagen liegen zu diesem Merkmal Ergebnisse zu Subgruppenanalysen basierend auf 2 unterschiedlichen Einteilungen vor: Zum einen wurden die Kategorien IPI 1 bis 2 vs. IPI 3 vs. IPI 4 bis 5 basierend auf den im eCRF erhobenen Daten ausgewertet, zum anderen die Kategorien IPI 2 vs. IPI 3 bis 5 basierend auf den gemäß Interaktivem Voice / Web Response System (IxRS) erhobenen Daten. Die Einteilung IPI 2 vs. IPI 3 bis 5 gemäß IxRS, die Patientinnen und Patienten mit niedrig / niedrig-intermediärem von Patientinnen und Patienten mit hoch-intermediärem / hohem Risiko abgrenzt, war gemäß Studienplanung auch präspezifizierter Stratifizierungsfaktor. Diese Einteilung wird in der vorliegenden Indikation als inhaltlich sinnvoll eingeschätzt und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers zwar ausschließlich Subgruppenanalysen zum IPI 1 bis 2 vs. IPI 3 vs. IPI 4 bis 5 gemäß eCRF vor. Basierend auf den vorliegenden Subgruppenanalysen zum IPI gemäß eCRF aus Modul 4 A können jedoch eigene Berechnungen durchgeführt und näherungsweise für die Nutzenbewertung betrachtet werden. Dazu wurden für die einzelnen Endpunkte, die Kategorien zum IPI gemäß eCRF (1 bis 2 vs. 3 vs. 4 bis 5) analog zu den Kategorien nach Stratifizierungsfaktor zu IPI 1 bis 2 vs. 3 bis 5 zusammengefasst.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B.2 dargestellt. Forest Plots zu eigenen Berechnungen von Subgruppenanalysen, auf die die genannten Kriterien zur Darstellung für die Nutzenbewertung zutreffen, finden sich in I Anhang D.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	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 (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
POLARIX						
Morbidity						
Scheitern des kurativen Therapieansatzes						
Ereignisrate						
Geschlecht						
weiblich	232	– 78 (33,6)	230	– 74 (32,2)	1,04 [0,81; 1,36]	0,804
männlich	268	– 91 (34,0)	270	– 125 (46,3)	0,73 [0,59; 0,91]	0,004
Gesamt					Interaktion:	0,038 ^b
ereignisfreies Überleben (EFS)						
Geschlecht						
weiblich	232	n. e. 78 (33,6)	230	n. e. 74 (32,2)	HR: 1,05 [0,76; 1,44] ^c	0,784 ^c
männlich	268	n. e. [42,6; n. b.] 91 (34,0)	270	33,4 [25,3; n. b.] 125 (46,3)	HR: 0,68 [0,52; 0,89] ^c	0,005 ^c
Gesamt					Interaktion:	0,041 ^d
Nebenwirkungen						
Diarrhö (PT, schwere UEs ^e)						
IPI						
1–2	187	– 1 (0,5)	187	– 4 (2,1)	0,25 [0,03; 2,22]	0,246
3–5 ^f	308 ^g	– 17 (5,5) ^g	311 ^g	– 4 (1,3) ^g	4,29 [1,46; 12,61]	0,004
Gesamt					Interaktion:	0,022 ^h

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	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 (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
<p>a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [19])</p> <p>b. eigene Berechnung, Cochran`s Q-Test</p> <p>c. HR und KI: Cox-Regressionsmodell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils unstratifiziert</p> <p>d. p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>f. Zusammenfassung der Subgruppen IPI 3 und IPI 4–5</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>h. eigene Berechnung, Cochran`s Q-Test, bezogen auf die 2 Subgruppen IPI 1–2 vs. IPI 3–5</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: ereignisfreies Überleben; 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. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; 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; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Morbidity

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich sowohl für die Ereignisrate als auch das EFS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Männer zeigt sich hingegen sowohl für die Ereignisrate als auch das EFS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Die Ergebnisse der Operationalisierungen Ereignisrate und EFS unterscheiden sich für Männer jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. In der vorliegenden Datensituation wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der Patienten mit Ereignis sowie den zeitlichen Verläufen (siehe I Anhang B.2) das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als gering eingestuft (siehe Abschnitt I 5.1).

Nebenwirkungen

Diarrhö (schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal IPI. Für Patientinnen und Patienten mit IPI 3 bis 5 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit IPI 3 bis 5 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Für Patientinnen und Patienten mit IPI 1-2 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Subgruppe 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 für Patientinnen und Patienten mit IPI 1 bis 2 für diesen Endpunkt nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den nachfolgenden Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Ereignis im Endpunkt, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) 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, FACT- LymS, FACT/GOG-NtxS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
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 ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	Auswertung nicht geeignet ^d	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] ^e p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ 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] ^e p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<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. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>d. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen im Dossier zwar keine geeigneten Auswertungen vor, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs abgebildet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IPI: Internationaler Prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: 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
Für Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	
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	

Insgesamt zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Diese basieren für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes auf dem geplanten Beobachtungszeitraum bis zu 5 Jahren nach der letzten Dosis der Studienmedikation (siehe Tabelle 8). Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen ausschließlich auf einen verkürzten Beobachtungszeitraum.

Für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Für die febrile Neutropenie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für die gesamte Studienpopulation. Für Diarrhö ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem IPI 3 bis 5 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. In der Studie POLARIX wurden zahlreiche patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Für diese Endpunkte liegen jedoch keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Ohne geeignete Analysen zu den mittels EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NtxS und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkten ist eine adäquate Beurteilung der

patientenberichteten Symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht möglich.

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen für Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie R-CHOP nicht belegt.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + R-CHP im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + R-CHP gegenüber R-CHOP ableitet.

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

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin (in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison [R-CHP]) festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab and CHP (R-CHP) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma; study GO39942 (POLARIX); Primary CSR [unveröffentlicht]. 2021.
3. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab and CHP (R-CHP) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma; study GO39942 (POLARIX); Primary CSR (Asia Subpopulation) [unveröffentlicht]. 2021.
4. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab and CHP (R-CHP) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma; study GO39942 (POLARIX); Final OS Update CSR [unveröffentlicht]. 2022.
5. Hoffmann-La Roche. A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARIX) [online]. 2023 [Zugriff: 15.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03274492>.
6. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab and Chp (R-Chp) Versus Rituximab [online]. [Zugriff: 15.01.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002023-21.
7. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(4): 351-363. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304>.
8. Roche. Polivy [online]. 2022 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Roche. MabThera i.v. [online]. 2023 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

10. Acis Arzneimittel. Prednison acis [online]. 2022 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Baxter Oncology. Endoxan [online]. 2023 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. HEXAL. Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml [online]. 2023 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: <https://www.hexal.de/hcp/produkte/doxorubicin-hexal>.
13. Teva. Vincristinsulfat-TEVA 1 mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. European Medicines Agency. Polivy; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/polivy-h-c-004870-ii-0012-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf.
15. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27): 3059-3068. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.54.8800>.
16. 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.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Polatuzumab Vedotin (D-827): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-839/2022-10-10_Wortprotokoll_Polatuzumab_Vedotin-D-827.pdf.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie [online]. 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
19. 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).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Polatuzumab Vedotin

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Diffuse Large B Cell Lymphoma OR DLBCL) [Condition/disease] AND (polatuzumab vedotin OR RG-7596) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((Diffuse Large B Cell Lymphoma) OR DLBCL) AND ((polatuzumab vedotin*) OR RG-7596 OR RG7596 OR (RG 7596))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

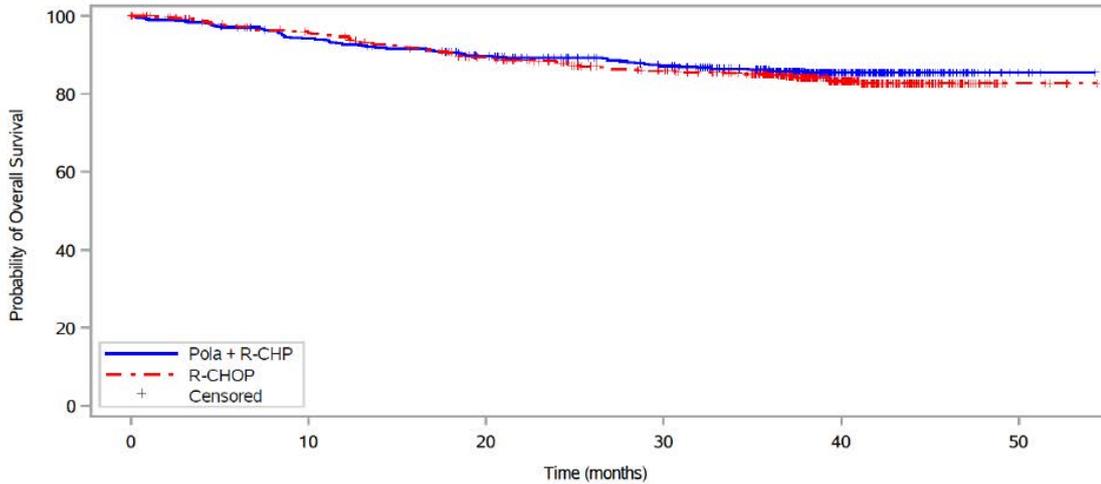
- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(Diffuse Large B Cell Lymphoma OR DLBCL) AND (polatuzumab vedotin OR RG-7596 OR RG7596 OR RG 7596)

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Gesamtüberleben

POPULATION: Global and China Extension Population, Intent-To-Treat Population
 ENDPOINT: Overall Survival
 STUDY: GO39942



Patients at risk																			
Pola + R-CHP	500	492	481	463	455	447	438	420	408	396	387	369	338	218	129	53	13	2	1
R-CHOP	500	487	473	466	458	442	433	413	401	383	376	363	329	205	124	53	18	7	1
Patients censored																			
Pola + R-CHP	0	2	4	9	9	11	16	28	39	48	51	66	95	213	302	378	418	429	430
R-CHOP	0	9	13	15	16	21	21	32	42	53	57	68	100	221	299	370	405	416	422

Pola = Polatuzumab Vedotin.
 Clinical cut-off: 15JUN2022

Program: ..al_studies\RO5541077\CDPT7884\GO39942\data_analysis\ACE_BASE\prod\program\km.sas
 Output: ..O39942\data_analysis\ACE_FINAL_OS\prod\output\kg_os_IT_POOLED_15JUN2022_39942.pdf
 10FEB2023 11:43

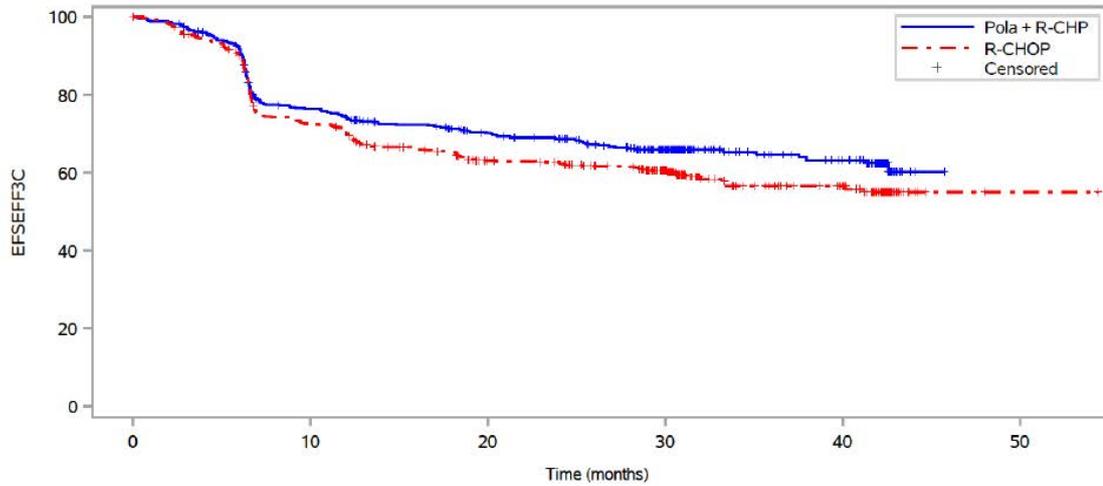
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie POLARIX, 3. Datenschnitt (15.06.2022), Gesamtpopulation

I Anhang B.2 Scheitern des kurativen Therapieansatzes

POPULATION: Global and China Extension Population, Intent-To-Treat Population

ENDPOINT: Event-Free Survival (EFS, Composite-INV)

STUDY: GO39942



Patients at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
Pola + R-CHP	500	481	451	369	356	337	327	309	301	278	226	107	95	90	62	1	NE	NE	NE
R-CHOP	500	468	435	357	338	312	303	279	276	258	209	100	88	82	56	2	2	1	1
Patients censored																			
Pola + R-CHP	0	6	9	17	18	28	33	42	47	62	111	230	240	243	270	330	NE	NE	NE
R-CHOP	0	10	16	17	18	26	30	42	44	58	102	206	215	221	245	299	300	300	300

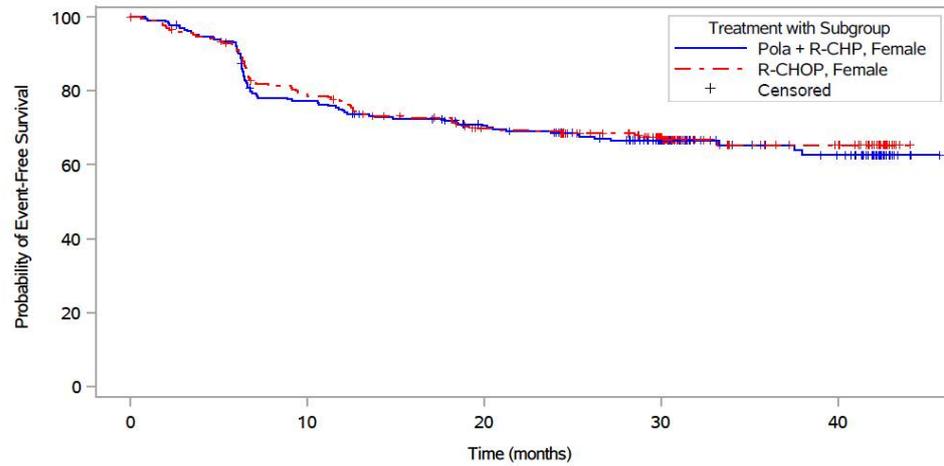
Pola = Polatuzumab Vedotin.
Clinical cut-off: 15JUN2022

Program: ...al_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942/data_analysis/ACE_BASE/prod/program/g_km.sas
Output: ...data_analysis/ACE_FINAL_OS/prod/output/g_km_EFSEFF3c_IT_POOLED_15JUN2022_39942.pdf
07JUL2023 8:01

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum EFS in der Studie POLARIX, 3. Datenschnitt (15.06.2022), Gesamtpopulation

POPULATION: Global and China Extension Population, Intent-To-Treat Population
ENDPOINT: Event-Free Survival (EFS, Composite-INV)
STUDY: GO39942

Sex



Patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Pola + R-CHP, Female	232	222	211	176	169	161	157	148	144	133	109	53	47	45	28	1	
R-CHOP, Female	230	217	205	181	170	159	156	144	143	132	107	45	38	36	24		NE
Patients censored																	
Pola + R-CHP, Female		0	3	3	5	5	8	11	15	17	25	48	104	109	109	126	153
R-CHOP, Female		0	4	6	7	8	11	13	18	18	28	51	112	118	120	132	NE

Pola = Polatuzumab Vedotin.
 Clinical cut-off: 15JUN2022

Program: ..a_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942/data_analysis/ACE_BASE/prod/program/q_km.sas
 Output: ..a_analysis/ACE_FINAL_OS/prod/output/q_km_sg1_EFSEFF3c_IT_POOLED_15JUN2022_39942.pdf
 27OCT2023 17:29

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum EFS in der Studie POLARIX, 3. Datenschnitt (15.06.2022), Subgruppe weiblich

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 495	R-CHOP N = 498
SOC^b		
PT^b		
POLARIX		
Gesamtrate UEs	485 (98,0)	491 (98,6)
Blood and lymphatic system disorders	281 (56,8)	258 (51,8)
Anaemia	164 (33,1)	146 (29,3)
Febrile neutropenia	66 (13,3)	39 (7,8)
Leukopenia	44 (8,9)	49 (9,8)
Lymphopenia	12 (2,4)	16 (3,2)
Neutropenia	140 (28,3)	152 (30,5)
Thrombocytopenia	46 (9,3)	47 (9,4)
Cardiac disorders	40 (8,1)	62 (12,4)
Tachycardia	12 (2,4)	14 (2,8)
Ear and labyrinth disorders	31 (6,3)	23 (4,6)
Tinnitus	13 (2,6)	6 (1,2)
Eye disorders	61 (12,3)	49 (9,8)
Dry eye	12 (2,4)	10 (2,0)
Lacrimation increased	11 (2,2)	9 (1,8)
Vision blurred	9 (1,8)	12 (2,4)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 495	R-CHOP N = 498
Gastrointestinal disorders	354 (71,5)	346 (69,5)
Abdominal pain	43 (8,7)	43 (8,6)
Abdominal pain upper	19 (3,8)	22 (4,4)
Constipation	130 (26,3)	140 (28,1)
Diarrhoea	145 (29,3)	94 (18,9)
Dry mouth	10 (2,0)	16 (3,2)
Dyspepsia	21 (4,2)	19 (3,8)
Dysphagia	11 (2,2)	8 (1,6)
Gastrooesophageal reflux disease	16 (3,2)	18 (3,6)
Haemorrhoids	12 (2,4)	12 (2,4)
Mouth ulceration	10 (2,0)	14 (2,8)
Nausea	187 (37,8)	174 (34,9)
Stomatitis	43 (8,7)	30 (6,0)
Vomiting	68 (13,7)	71 (14,3)
General disorders and administration site conditions	293 (59,2)	307 (61,6)
Asthenia	55 (11,1)	59 (11,8)
Chest discomfort	14 (2,8)	9 (1,8)
Chest pain	13 (2,6)	16 (3,2)
Chills	23 (4,6)	28 (5,6)
Fatigue	118 (23,8)	122 (24,5)
Malaise	25 (5,1)	25 (5,0)
Mucosal inflammation	15 (3,0)	25 (5,0)
Oedema peripheral	42 (8,5)	42 (8,4)
Pain	11 (2,2)	13 (2,6)
Pyrexia	79 (16,0)	71 (14,3)
Hepatobiliary disorders	17 (3,4)	11 (2,2)
Immune system disorders	13 (2,6)	15 (3,0)
Infections and infestations	237 (47,9)	218 (43,8)
Bronchitis	10 (2,0)	13 (2,6)
Conjunctivitis	11 (2,2)	5 (1,0)
Nasopharyngitis	18 (3,6)	18 (3,6)
Pneumonia	46 (9,3)	44 (8,8)
Rhinitis	18 (3,6)	11 (2,2)
Upper respiratory tract infection	35 (7,1)	46 (9,2)
Urinary tract infection	37 (7,5)	26 (5,2)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 495	R-CHOP N = 498
Injury, poisoning and procedural complications	47 (9,5)	53 (10,6)
Fall	5 (1,0)	13 (2,6)
Investigations	214 (43,2)	205 (41,2)
Alanine aminotransferase increased	39 (7,9)	39 (7,8)
Aspartate aminotransferase increased	33 (6,7)	32 (6,4)
Blood alkaline phosphatase increased	8 (1,6)	10 (2,0)
Blood glucose increased	10 (2,0)	4 (0,8)
Gammaglutamyltransferase increased	14 (2,8)	11 (2,2)
Lipase increased	2 (0,4)	11 (2,2)
Lymphocyte count decreased	34 (6,9)	35 (7,0)
Neutrophil count decreased	73 (14,7)	70 (14,1)
Platelet count decreased	47 (9,5)	43 (8,6)
Weight decreased	65 (13,1)	67 (13,5)
Weight increased	22 (4,4)	20 (4,0)
White blood cell count decreased	66 (13,3)	57 (11,4)
Metabolism and nutrition disorders	183 (37,0)	191 (38,4)
Decreased appetite	76 (15,4)	66 (13,3)
Dehydration	15 (3,0)	19 (3,8)
Hyperglycaemia	30 (6,1)	22 (4,4)
Hyperuricaemia	15 (3,0)	13 (2,6)
Hypoalbuminaemia	16 (3,2)	17 (3,4)
Hypocalcaemia	10 (2,0)	12 (2,4)
Hypokalaemia	44 (8,9)	52 (10,4)
Hypomagnesaemia	22 (4,4)	13 (2,6)
Hyponatraemia	11 (2,2)	19 (3,8)
Hypophosphataemia	21 (4,2)	12 (2,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	133 (26,9)	146 (29,3)
Arthralgia	29 (5,9)	36 (7,2)
Back pain	43 (8,7)	49 (9,8)
Bone pain	21 (4,2)	31 (6,2)
Muscle spasms	20 (4,0)	24 (4,8)
Muscular weakness	8 (1,6)	12 (2,4)
Myalgia	18 (3,6)	12 (2,4)
Neck pain	12 (2,4)	6 (1,2)
Pain in extremity	17 (3,4)	19 (3,8)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 495	R-CHOP N = 498
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (1,2)	11 (2,2)
Nervous system disorders	307 (62,0)	325 (65,3)
Dizziness	29 (5,9)	32 (6,4)
Dysgeusia	49 (9,9)	58 (11,6)
Headache	58 (11,7)	57 (11,4)
Hypoaesthesia	22 (4,4)	20 (4,0)
Neuropathy peripheral	108 (21,8)	105 (21,1)
Paraesthesia	30 (6,1)	20 (4,0)
Peripheral motor neuropathy	3 (0,6)	10 (2,0)
Peripheral sensory neuropathy	96 (19,4)	106 (21,3)
Polyneuropathy	6 (1,2)	11 (2,2)
Syncope	10 (2,0)	11 (2,2)
Taste disorder	11 (2,2)	9 (1,8)
Psychiatric disorders	86 (17,4)	76 (15,3)
Anxiety	16 (3,2)	16 (3,2)
Insomnia	48 (9,7)	47 (9,4)
Renal and urinary disorders	52 (10,5)	39 (7,8)
Acute kidney injury	11 (2,2)	3 (0,6)
Dysuria	15 (3,0)	10 (2,0)
Reproductive system and breast disorders	17 (3,4)	17 (3,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	192 (38,8)	179 (35,9)
Cough	61 (12,3)	55 (11,0)
Dyspnoea	49 (9,9)	37 (7,4)
Epistaxis	11 (2,2)	6 (1,2)
Hiccups	6 (1,2)	11 (2,2)
Hypoxia	12 (2,4)	4 (0,8)
Nasal congestion	15 (3,0)	11 (2,2)
Oropharyngeal pain	22 (4,4)	26 (5,2)
Productive cough	10 (2,0)	12 (2,4)
Rhinitis allergic	10 (2,0)	4 (0,8)
Rhinorrhoea	17 (3,4)	19 (3,8)
Throat irritation	11 (2,2)	9 (1,8)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 495	R-CHOP N = 498
Skin and subcutaneous tissue disorders	241 (48,7)	221 (44,4)
Alopecia	132 (26,7)	130 (26,1)
Dry skin	24 (4,8)	9 (1,8)
Erythema	12 (2,4)	8 (1,6)
Nail discolouration	14 (2,8)	12 (2,4)
Night sweats	19 (3,8)	12 (2,4)
Pruritus	37 (7,5)	30 (6,0)
Rash	33 (6,7)	26 (5,2)
Rash maculo-papular	11 (2,2)	13 (2,6)
Urticaria	6 (1,2)	15 (3,0)
Vascular disorders	76 (15,4)	88 (17,7)
Hot flush	6 (1,2)	10 (2,0)
Hypertension	17 (3,4)	24 (4,8)
Hypotension	18 (3,6)	21 (4,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis jeglicher Studienmedikation oder Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie auftraten, je nachdem was früher eintritt</p> <p>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 495	R-CHOP N = 498
POLARIX		
Gesamtrate SUEs	170 (34,3)	155 (31,1)
Blood and lymphatic system disorders	58 (11,7)	45 (9,0)
Febrile neutropenia	47 (9,5)	31 (6,2)
Cardiac disorders	4 (0,8)	10 (2,0)
Gastrointestinal disorders	31 (6,3)	27 (5,4)
Diarrhoea	10 (2,0)	2 (0,4)
General disorders and administration site conditions	28 (5,7)	24 (4,8)
Pyrexia	9 (1,8)	12 (2,4)
Infections and infestations	70 (14,1)	53 (10,6)
Pneumonia	25 (5,1)	20 (4,0)
Investigations	13 (2,6)	9 (1,8)
Nervous system disorders	7 (1,4)	10 (2,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (3,4)	15 (3,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis jeglicher Studienmedikation oder Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie auftraten, je nachdem was früher eintritt</p> <p>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; 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; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 495	R-CHOP N = 498
POLARIX		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	310 (62,6)	302 (60,6)
Blood and lymphatic system disorders	198 (40,0)	191 (38,4)
Anaemia	56 (11,3)	48 (9,6)
Febrile neutropenia	64 (12,9)	38 (7,6)
Leukopenia	30 (6,1)	37 (7,4)
Lymphopenia	8 (1,6)	10 (2,0)
Neutropenia	127 (25,7)	140 (28,1)
Thrombocytopenia	16 (3,2)	20 (4,0)
Gastrointestinal disorders	45 (9,1)	38 (7,6)
Diarrhoea	18 (3,6)	8 (1,6)
General disorders and administration site conditions	30 (6,1)	26 (5,2)
Fatigue	5 (1,0)	11 (2,2)
Infections and infestations	76 (15,4)	66 (13,3)
Pneumonia	25 (5,1)	25 (5,0)
Investigations	94 (19,0)	90 (18,1)
Lymphocyte count decreased	22 (4,4)	17 (3,4)
Neutrophil count decreased	60 (12,1)	54 (10,8)
Platelet count decreased	17 (3,4)	13 (2,6)
White blood cell count decreased	49 (9,9)	39 (7,8)
Metabolism and nutrition disorders	46 (9,3)	41 (8,2)
Hypokalaemia	12 (2,4)	11 (2,2)
Hyponatraemia	7 (1,4)	10 (2,0)
Nervous system disorders	17 (3,4)	24 (4,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (3,4)	15 (3,0)
Vascular disorders	16 (3,2)	19 (3,8)
Hypertension	9 (1,8)	13 (2,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis jeglicher Studienmedikation oder Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie auftraten, je nachdem was früher eintritt</p> <p>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 495	R-CHOP N = 498
POLARIX		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	30 (6,1)	30 (6,0)
Blood and lymphatic system disorders	3 (0,6)	0 (0)
Neutropenia	2 (0,4)	0 (0)
Thrombocytopenia	1 (0,2)	0 (0)
Cardiac disorders	0 (0)	1 (0,2)
Left ventricular dysfunction	0 (0)	1 (0,2)
Gastrointestinal disorders	2 (0,4)	3 (0,6)
Intestinal obstruction	0 (0)	1 (0,2)
Intestinal perforation	1 (0,2)	0 (0)
Intra-abdominal haemorrhage	0 (0)	1 (0,2)
Nausea	0 (0)	1 (0,2)
Necrotising colitis	1 (0,2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	5 (1,0)	1 (0,2)
Cardiac death	1 (0,2)	0 (0)
Death	3 (0,6)	1 (0,2)
Fatigue	1 (0,2)	0 (0)
Infections and infestations	9 (1,8)	12 (2,4)
Intervertebral discitis	0 (0)	1 (0,2)
Peritonitis	0 (0)	1 (0,2)
Pneumonia	7 (1,4)	8 (1,6)
Prostate infection	0 (0)	1 (0,2)
Sepsis	1 (0,2)	1 (0,2)
Suspected COVID-19	1 (0,2)	0 (0)
Investigations	0 (0)	1 (0,2)
Ejection fraction decreased	0 (0)	1 (0,2)
Nervous system disorders	3 (0,6)	10 (2,0)
Cerebral infarction	0 (0)	1 (0,2)
Hypoaesthesia	0 (0)	1 (0,2)
Neuropathy peripheral	1 (0,2)	4 (0,8)
Peripheral motor neuropathy	0 (0)	2 (0,4)
Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (0,2)	1 (0,2)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0)	1 (0,2)
Polyneuropathy	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Polatuzumab Vedotin + R-CHP vs. R-CHOP (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Polatuzumab Vedotin + R-CHP N = 495	R-CHOP N = 498
Renal and urinary disorders	1 (0,2)	1 (0,2)
Acute kidney injury	1 (0,2)	1 (0,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (1,4)	1 (0,2)
Dyspnoea	1 (0,2)	1 (0,2)
Interstitial lung disease	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	3 (0,6)	0 (0)
Pulmonary oedema	1 (0,2)	0 (0)
Respiratory failure	1 (0,2)	0 (0)
<p>a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen; Ereignisse, die im Zeitraum von der 1. Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis jeglicher Studienmedikation oder Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie auftraten, je nachdem was früher eintritt</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Forest Plots zu eigenen Berechnungen von Subgruppenanalysen

Pola+R-CHP vs. R-CHOP - Subgruppenanalyse zum Geschlecht
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate)

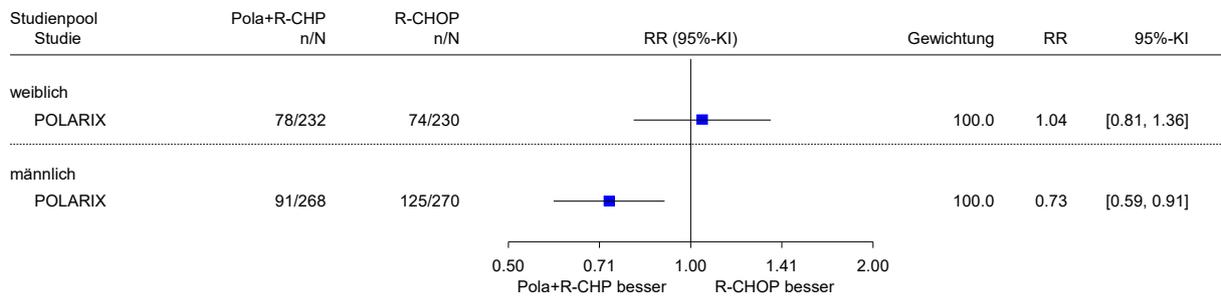


Abbildung 5: Eigene Berechnung der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate)

Pola+R-CHP vs. R-CHOP - Subgruppenanalyse zum IPI
Diarrhö, PT, schwere UEs

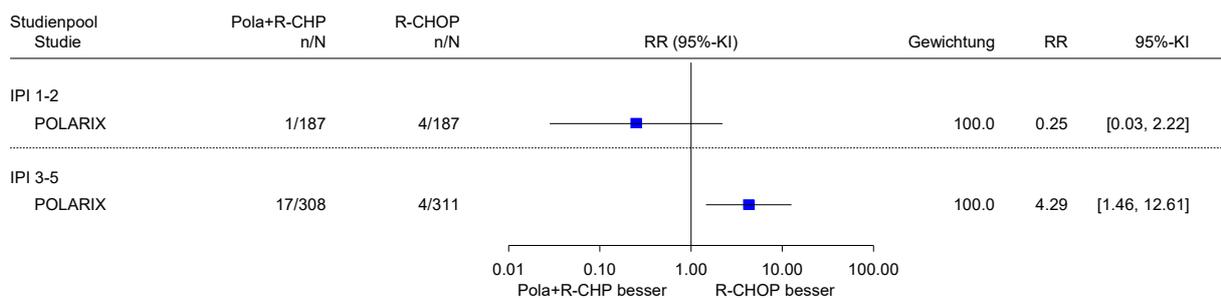


Abbildung 6: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit IPI 3 und mit IPI 4 bis 5 für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs)

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Polivy beträgt 1,8 mg/kg, angewendet als intravenöse Infusion alle 21 Tage, in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) über 6 Zyklen. Polivy, Rituximab, Cyclophosphamid und Doxorubicin können in beliebiger Reihenfolge an Tag 1 nach der Gabe von Prednison angewendet werden. Prednison wird an den Tagen 1 – 5 eines jeden Zyklus gegeben. Die Zyklen 7 und 8 bestehen aus Rituximab als Monotherapie. Wenn nicht bereits eine Prämedikation besteht, ist bei Patienten vor Anwendung von Polivy eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum zu verabreichen. Polivy enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist. Angemessene Verfahren für die korrekte Handhabung und Beseitigung sind zu befolgen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter bzw. männliche Patienten von Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polivy und für mindestens 9 Monate bzw. 6 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Frauen sollten während einer Behandlung mit Polivy und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Literatur.....	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-ACVBP	Rituximab in Kombination mit Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednison
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
R-CHP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Das Ziel der Erstlinientherapie beim DLBCL ist eine kurative Behandlung. Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in einer erhöhten langfristigen Remission sowie Heilung der Patientinnen und Patienten. Zudem sei Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP auch in den Leitlinien als Standardtherapie für die Behandlung der Erstlinie empfohlen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Jahr 2023	–	7134
2	Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie	90–100	6420–7134
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,9	5641–6268

DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Jahr 2023

Der pU nutzt als Ausgangspunkt seiner Berechnung die ihm vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) auf Anfrage [2] zur Verfügung gestellten Inzidenzen der Jahre 1999 bis 2018 (Datenstand 21.12.2021) von Frauen und Männern mit der Diagnose „Diffuses

großzelliges B-Zell-Lymphom“ (C83.3 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) aus Deutschland als Ausgangspunkt seiner Berechnung genutzt werden. Er extrapoliert die Inzidenzraten je 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern nach Altersgruppe und Geschlecht anhand der Joinpoint-Methode des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [3]. Auf Grundlage dieser Methode, die eine Fortschreibung der mittleren jährlichen Veränderung seit der letzten Trendänderung beinhaltet [3], ermittelt der pU Inzidenzraten für die Jahre 2019 bis 2028.

Für die Umrechnung in Fallzahlen wurde die Bevölkerungsfortschreibung bis 2021 [4] und ab 2022 die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts in der Variante 2 (G2-L2-W2) [5] verwendet. Durch Multiplikation der Inzidenzraten mit der Population des Jahres 2023 ermittelt der pU für das Jahr 2023 somit eine Anzahl von 7134 neu erkrankten Patientinnen und Patienten (3174 Frauen und 3960 Männer) mit DLBCL.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie

Zur Schätzung des Patientenanteils, welcher nach Diagnosestellung mit einer systemischen Therapie behandelt wird, führt der pU eine orientierende Literaturrecherche in EMBASE, MEDLINE und der Cochrane Library durch. Als Einschlusskriterien nennt er den Diagnosezeitpunkt nach dem Jahr 2000 (nach Einführung von Rituximab in Europa) sowie populationsbezogene Studien mit Patientinnen und Patienten aus Westeuropa. So identifiziert er 4 Publikationen [6-9]. Der pU wählt die populationsbezogene Studie von Kanas et al. (2022) [7] für die untere Grenze, welche die Therapierate mittels Umfragen bei Ärztinnen und Ärzten in den Jahren 2018 und 2019 ermittelt und – im Gegensatz zu den 3 anderen Studien – Daten aus Deutschland enthält. Demzufolge beginnen mit Bezug auf Westeuropa 90 % der Patientinnen und Patienten nach einer Diagnose mit DLBCL eine Erstlinientherapie. Dieser Anteilswert basiert auf den Ergebnissen zweier Erhebungswellen in den Jahren 2018 und 2019 von jährlichen Umfragen bei Ärztinnen und Ärzten aus verschiedenen Ländern, die von Kantar Health (CancerMPact Treatment Architecture) durchgeführt wurden. Aufgrund der Aktualität und der hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten entscheidet sich der pU für die Therapierate aus dieser Publikation zur Bildung der unteren Grenze. Für die obere Grenze schätzt der pU eine Therapierate von 100 %. Durch Übertragung dieser Anteile auf das Ergebnis aus Schritt 1 resultiert eine Spanne mit einer Anzahl von 6420 bis 7134 Patientinnen und Patienten mit DLBCL in der Erstlinientherapie.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht abschließend von einem GKV-Anteil von 87,9 % [10,11] aus und berechnet auf dieser Grundlage eine Anzahl von 5641 bis 6268 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist nachvollziehbar und die von ihm ermittelte Anzahl ist in der Größenordnung plausibel. Im Folgenden werden einige relevante Aspekte erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Jahr 2023

Der pU weist auf Grundlage von Daten des ZfKD und der ICD-10-GM-Codierung C83.3 sowie mittels einer Joinpoint-Regression eine Inzidenz von 7134 für das Jahr 2023 in Deutschland aus. Dieselbe Inzidenz wurde bereits in einem ähnlichen Verfahren zu Glofitamab (Therapie des DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien) im Jahr 2023 vom Hersteller basierend auf derselben Methodik berechnet und weitgehend in einer plausiblen Größenordnung bewertet [12,13]. Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass in der Berechnung zum kürzlich gefassten Beschluss zu Tisagenlecleucel [14] in einem Anwendungsgebiet von DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien) eine Inzidenzspanne von 6279 bis 8158 Patientinnen und Patienten im Jahr 2023 ausgegangen wurde. Diese Spanne stammt aus einer Neuberechnung des Herstellers von Tisagenlecleucel im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens mit einer Angabe des ZfKD für das Jahr 2018 als Untergrenze (n = 6279, siehe früheres Dossier zu Glofitamab [13]) und einer Angabe für das Jahr 2021 auf Grundlage einer Extrapolation von Daten des ZfKD aus früheren Jahren (n = 8158, siehe Bewertung zu Lisocabtagen maraleucel [15]).

Es ist nicht auszuschließen, dass unter den Fällen mit dem ICD-10-Diagnosecode C83.3 (DLBCL) auch ein geringer Anteil von Fällen mit hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL) miterfasst wurden (siehe dazu Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel [16]).

Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren sind nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der pU gibt jedoch an, dass diese bei der Berechnung der Zielpopulation nicht ausgeschlossen wurden, aufgrund dessen, dass die vom ZfKD gelieferten epidemiologischen Kennzahlen Kinder und Jugendliche in die Altersgruppe der 0- bis 44-Jährigen miteinschließt. Dies kann zu einer leichten Überschätzung der Zielpopulation führen, wie auch durch den pU beschrieben.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die eine Erstlinientherapie beginnen, entnimmt der pU der Publikation von Kanas et al. aus dem Jahr 2022 [7] einen Anteilswert von 90 % als untere Grenze. In der Publikation wird darauf hingewiesen, dass Ärztinnen und Ärzte über ein Panel rekrutiert wurden, welches nicht repräsentativ für alle Behandelnden sein muss und etwa die Hälfte der Befragten in akademischen medizinischen Zentren tätig war [7]. Somit ist der Anteil, den der pU für die Untergrenze ansetzt mit Unsicherheit behaftet.

Die obere Grenze von 100 % stellt den maximalen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Beginn einer Erstlinientherapie dar.

Einordnung unter Berücksichtigung früherer Verfahren

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL in Erstlinientherapie betrachtet. Im letztmaligen Verfahren zu Polatuzumab Vedotin aus dem Jahr 2022 im selben Anwendungsgebiet wurde durch den pU eine Anzahl von 5514 bis 6127 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet [17]. Damit liegt die vom pU im vorliegenden Dossier angegebene Patientenzahl geringfügig höher. Dies liegt darin begründet, dass im Vergleich zum vorherigen Verfahren die Inzidenz (Herleitungsschritt 1) zwar mit derselben Methodik, jedoch auf Grundlage aktuellerer Daten des ZfKD berechnet wurde. Der Beschluss zu Polatuzumab Vedotin setzte eine Anzahl von 5510 bis 6130 Patientinnen und Patienten an [18]. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten befindet sich in einer ähnlichen Größenordnung.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU legt auf Basis des Modells, das er zur Herleitung der Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation herangezogen hat, Schätzungen für die Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2023 bis 2028 vor. Demnach geht der pU von einer Zunahme an Neuerkrankungen für beide Geschlechter bis zum Jahr 2028 aus und ermittelt eine Spanne von 7368 bis 8186 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2028.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Polatuzumab Vedotin + R-CHP	Erwachsene mit bisher unbehandeltem DLBCL	5641–6268	Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist weitgehend nachvollziehbar und die von ihm ermittelte Anzahl ist in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison;</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU weist darauf hin, dass seine Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von R-CHOP auf der Fachinformation von Rituximab und auf dem Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie – Das Blaue Buch [19] basieren.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP sowie von R-CHOP entsprechen den Angaben der Fachinformationen [1,20-24]. Für Rituximab setzt der pU demgemäß eine Behandlungsdauer von 8 Zyklen an. Der G-BA weist darauf hin, dass gemäß des Versorgungskontextes in Deutschland eine Gabe von 6 Zyklen die Standardbehandlung im Anwendungsgebiet darstellt. Eine Gabe von 6 bis 8 Zyklen ist gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse möglich.

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg pro Gabe) richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [25] zugrunde. Der Verbrauch von Rituximab (375 mg/m² pro Gabe), Cyclophosphamid (750 mg/m² pro Gabe) und Doxorubicin (50 mg/m² pro Gabe) richten sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel [26] und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [25] zugrunde. Der Verbrauch von Vincristin beträgt 1,4 mg/m² pro Woche. Der pU setzt einen Verbrauch von 2 mg pro Woche an, was der maximalen Gesamtdosis laut Fachinformation [24] pro Patient/Woche entspricht.

Für Prednison gibt der pU einen Verbrauch von 100 mg pro Gabe an. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation von Rituximab [20] in einer randomisierten, offenen Studie Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die mit der Standard-CHOP-Chemotherapie behandelt wurden, Prednison in einer Dosierung von 40 mg/m²/Tag erhielten. Unter Zugrundelegung der DuBois-Formel [26] und der durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [25] ergibt sich im Vergleich daraus ein geringerer Verbrauch.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison und Vincristin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wieder.

Für Prednison veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für die jeweils als intravenöse Gaben zu verabreichenden Arzneimittel Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin können Kosten für die Infusionen angesetzt werden. Darüber hinaus entstehen Kosten für die Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum für Polatuzumab Vedotin und Rituximab [1,20]. Zudem ergeben sich Kosten für Rituximab infolge der Testung auf das Hepatitis-B-Virus (insbesondere die Bestimmung des Oberflächenantigenstatus und des Hepatitis-B-Antikörper-Status) [1]. Darüber hinaus können weitere Kosten im Hinblick auf Kontrolluntersuchungen z. B. für Röntgenaufnahmen des Thorax bei der Gabe von Doxorubicin [22] oder beispielsweise für die Erstellung eines Blutbildes bei der Gabe von Vincristin [24] angesetzt werden.

Der pU setzt Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe auf Grundlage eines Zuschlags von 100 € je Zubereitung an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [27,28].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient betragen nach Addition auf Grundlage der Angaben des pU für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP 87 309,65 € und für R-CHOP 26 045,75 €. Sie bestehen jeweils aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die jeweiligen Arzneimittelkosten liegen mit Ausnahme von Prednison in einer plausiblen Größenordnung. Für Rituximab ergeben sich auf Grundlage einer kürzeren Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Arzneimittelkosten, die als Untergrenze angesetzt werden können. Für Prednison ergeben sich auf Basis eines möglichen geringeren Verbrauchs (siehe Abschnitt II 2.2) geringere Arzneimittelkosten.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [27,28].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten mit Ausnahme von Prednison sind plausibel. Für Rituximab ergeben sich geringere Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung einer kürzeren Behandlungsdauer, die als Untergrenze angesetzt werden kann, sowie für Prednison auf Basis eines möglichen geringeren Verbrauchs. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Polatuzumab Vedotin + R-CHP ^{b, c} davon	Erwachsene mit bisher unbehandeltem DLBCL	84 709,65 ^d	0	2600,00 ^d	87 309,65 ^d	
Polatuzumab Vedotin		61 470,36	0	600,00	62 070,36	
Rituximab		21 261,68	0	800,00	22 061,68	
Cyclophosphamid		187,62	0	600,00	787,62	
Doxorubicin		1702,74	0	600,00	2302,74	
Prednison		87,25	0	0	87,25	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [27,28].
R-CHOP ^{b, c} davon	Erwachsene mit bisher unbehandeltem DLBCL	23 445,75 ^d	0	2600,00 ^d	26 045,75 ^d	
Rituximab		21 261,68	0	800,00	22 061,68	
Cyclophosphamid		187,62	0	600,00	787,62	
Doxorubicin		1702,74	0	600,00	2302,74	
Vincristin		206,46	0	600,00	806,46	
Prednison		87,25	0	0	87,25	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistun- gen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapie- kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</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. eigene Addition anhand der Angaben im Dossier</p> <p>DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Polatuzumab Vedotin. Er stellt die Kontraindikationen von Polatuzumab Vedotin gemäß der Fachinformation dar [20]. Da für die genannten Kontraindikationen keine verlässlichen Angaben zu Häufigkeiten vorlägen, schränkt der pU die Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen nicht ein. Auf mögliche Kontraindikationen der Kombinationspartner geht der pU nicht ein. Der pU berücksichtigt die Therapieabbrüche nicht, da auch Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch Polatuzumab + R-CHP zumindest zeitweise erhalten haben. Der pU macht keine Angaben zu Patientenpräferenzen, da diese in der Studie GO39942 (POLARIX) nicht untersucht worden sind. Der pU geht davon aus, dass eine Therapie mit Polatuzumab Vedotin überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

II 3 Literatur

1. Roche Pharma. Fachinformation POLIVY [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022602/Polivy%C2%AE>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfragen, Inzidenz des NHL, Fallzahlen [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Joinpoint Trend Analysis Software [online]. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsfortschreibung [online]. 2023. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=2&step=1&titel=Statistik+%28Tabellen%29&levelid=1639563086125&levelid=1639562873973#abreadcrumb>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2019 [Zugriff: 26.02.2024]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
6. Daneels W, Roskamp M, Macq G et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol* 2022; 12: 824704. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.824704>.
7. Kanas G, Ge W, Quek RGW et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma* 2021; 1-10. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>.
8. Smith A, Crouch S, Howell D et al. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma. *Cancer Epidemiol* 2015; 39(6): 1103-1112. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.015>.
9. Wåsterlid T, Biccler JL, Brown PN et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1882-1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy184>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.

11. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung in 2022 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/G23-17>.
13. Roche Pharma. Glofitamab (Columvi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/978/#dossier>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))) [online]. 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6477/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-66_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (unbehandeltes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-22_polatuzumab-vedotin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Polatuzumab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP)) [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5750/2022-12-01_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-827_BAnz.pdf.
19. Das Blaue Buch. Berlin: Springer; 2020.

20. Roche Pharma. Fachinformation MabThera i.v [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002730>.
21. Oncology B. Endoxan [online]. 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Hexal. Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Acis. Prednison acis [online]. 2022 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Teva. Vincristinsulfat-TEVA 1 mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
26. Du Bois D, Du Bois EF. A Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight Be Known. Arch Intern Med 1916; 17: 863-871.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
28. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.