

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin

Dossierbewertung vom 1. September 2022

Datum des Amendments: 8. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Hintergrund	6
2 Fragestellung	6
3 Liste der verwendeten Quellen	6
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation	7
4.2 Mortalität.....	8
4.3 Morbidität.....	9
4.4 Lebensqualität	11
4.5 Sicherheit	12
5 Zusammenfassung.....	12
Referenzen	13
Anhang	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben; Studie POLARIX, Datenschnitt: 15.06.2022	7
Tabelle 2:	Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 15.06.2022	8
Tabelle 3:	Ergebnisse zum Ereignisfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 15.06.2022	9
Tabelle 4:	Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben in der Studie POLARIX, Population mit einer kompletten Remission; Datenschnitt: 15.06.2022	10
Tabelle 5:	Anteil der Personen in der Auswertung für die EQ-5D-VAS bezogen auf die ITT-Population.....	11
Tabelle 6:	Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 15.06.2022	14

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 15.06.2022.....	8
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Ereignisfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 15.06.2022.....	9
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Krankheitsfreien Überleben in der Studie POLARIX, Population mit einer Kompletten Remission; Datenschnitt: 15.06.2022	10
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Progressionsfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 15.06.2022.....	15

Abkürzungsverzeichnis

DFS	Disease free survival (Krankheitsfreies Überleben)
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
EFS	Event free survival (Ereignisfreies Überleben)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension
FACT/GOG-NTX	Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPI	Internationaler Prognostischer Index
ITT	Intention to Treat
N	Anzahl
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient reported outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHP	Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
R-CHOP	Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Polatuzumab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 30. Mai 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie POLARIX für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) bei Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandeltem CD20-positivem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom mit Internationalem Prognostischen Index (IPI) von 2–5.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2022 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Darstellung und Bewertung der Ergebnisse des nachgereichten Datenschnitts vom 15. Juni 2022 der Studie POLARIX.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. September 2022 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Ergebnisse für den Datenschnitt vom 15. Juni 2022 bewertet und dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Polatuzumab Vedotin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. September 2022 [1,2]

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die allgemeinen Angaben der Studie POLARIX zum Datenschnitt vom 15.06.2022 sind in Tabelle 1 dargestellt. 81 Personen (18,4 %) im Polatuzumab-Arm und 87 Personen (19,8 %) im Kontrollarm hatten die Studie abgebrochen. Der Hauptgrund für einen Abbruch der Studie war das Versterben der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben; Studie POLARIX, Datenschnitt: 15.06.2022

Studie POLARIX Allgemeine Angaben	Pola+R-CHP N = 440 n (%)	R-CHOP N = 439 n (%)
Status zu Behandlungsende		
Personen, die die Studie beendet haben	387 (88,0)	376 (85,6)
Personen, die die Studie abgebrochen haben	49 (11,1)	61 (13,9)
Personen, die keine Studienmedikation erhielten	4 (0,9)	2 (0,5)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	49 (11,1)	61 (13,9)
Abbruchgrund		
UE	9 (2,0)	17 (3,9)
Krankheitsprogression	12 (2,7)	16 (3,6)
Entscheidung Ärztin/Arzt	10 (2,3)	12 (2,7)
Tod	11 (2,5)	4 (0,9)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (1,4)	9 (2,1)
Anderer Grund	1 (0,2)	3 (0,7)
Status zu Studienende		
Personen, die die Studie abgebrochen haben	81 (18,4)	87 (19,8)
Personen, die noch in der Studie sind	359 (81,6)	352 (80,2)
Frühzeitiger Abbruch der Studie	81 (18,4)	87 (19,8)
Abbruchgrund		
Tod	63 (14,3)	67 (15,3)
Lost to Follow-up	4 (0,9)	3 (0,7)
Entscheidung Ärztin/Arzt	3 (0,7)	4 (0,9)
Entzug der Einverständniserklärung	10 (2,3)	13 (3,0)
Anderer Grund	1 (0,2)	0 (0)

Abkürzungen: Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Ergebnisse zum DFS sind nachfolgend ergänzend dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben in der Studie POLARIX, Population mit einer kompletten Remission; Datenschnitt: 15.06.2022

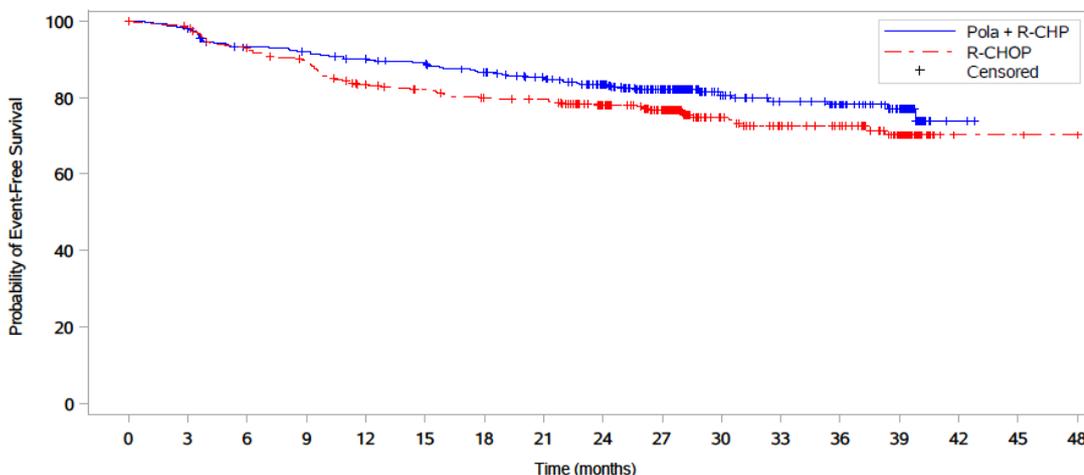
Studie POLARIX Krankheitsfreies Überleben	Pola+R-CHP N = 381 ¹⁾	R-CHOP N = 365 ¹⁾
Ereignisse, n (%)	72 (18,9)	89 (24,4)
Rezidiv	60 (15,7)	74 (20,3)
Tod	12 (3,1)	15 (4,1)
Zensierungen, n (%)	309 (81,1)	276 (75,6)
Zensierungsgrund	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungszeit (in Monaten) [95%-KI]	k. A.	k. A.
Mediane Krankheitsfreie Zeit (in Monaten) [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,72 [0,53; 0,99]; 0,040	

¹⁾ Studienteilnehmende mit einer kompletten Remission.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden), geographische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt); p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

POPULATION: Intent-To-Treat Population, Complete Response Population (with CR, Composite-INV)
ENDPOINT: Disease-Free Survival (DFS from first CR(Composite-INV))
STUDY: GO39942



Patients at risk																	
Pola + R-CHP	381	372	345	340	330	323	310	293	263	213	109	94	83	58	2	NE	NE
R-CHOP	365	352	332	316	288	280	268	264	237	201	101	86	75	51	2	2	1
Patients censored																	
Pola + R-CHP	0	1	10	11	14	17	21	34	57	103	205	218	228	252	307	NE	NE
R-CHOP	0	6	9	12	18	22	26	29	51	83	180	192	203	225	274	274	275

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

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Krankheitsfreien Überleben in der Studie POLARIX, Population mit einer Kompletten Remission; Datenschnitt: 15.06.2022

Patientenberichtete Endpunkte

Alle PRO-Fragebögen sollten während der Nachbeobachtung alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren nach Behandlungsende oder bei vorzeitigem Abbruch und danach alle 12 Monate für die folgenden 3 Jahre ausgefüllt werden. Mit dem Datenschnitt vom 15.06.2022 erhöht sich die Rücklaufquote in allen PRO-Fragebögen (EORTC QLQ-C30, FACT/GOG-NTX und EQ-5D-VAS) ab dem Erhebungszeitpunkt 18 Monate nach Behandlungsende im Vergleich zum Datenschnitt vom 28.06.2021. Insgesamt aber bleibt die Rücklaufquote ab Monat 6 nach Behandlungsende in beiden Behandlungsarmen < 70 %, sodass weiterhin nur die Ergebnisse zu Behandlungsende herangezogen werden. Da zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts vom 28.06.2021 die Behandlung aller Studienteilnehmenden bereits abgeschlossen und damit das Behandlungsende für alle Studienteilnehmenden erreicht war, sind keine wesentlichen Änderungen der Ergebnisse des neuen Datenschnitts vom 15.06.2022 zu erwarten und zu beobachten. Auf eine Extraktion der Ergebnisse des neuen Datenschnitts vom 15.06.2022 wurde daher verzichtet. Exemplarisch für alle patientenberichteten Endpunkte wird in Tabelle 5 die Rücklaufquote der EQ-5D-VAS dargestellt.

Tabelle 5: Anteil der Personen in der Auswertung für die EQ-5D-VAS bezogen auf die ITT-Population

Studie POLARIX EQ-5D-VAS Erhebungszeitpunkt	Pola+R-CHP N = 440 n (%)¹⁾	R-CHOP N = 439 n (%)¹⁾
Baseline	400 (90,9)	405 (92,3)
Zyklus 2 Tag 1	382 (86,8)	383 (87,2)
Zyklus 3 Tag 1	384 (87,3)	377 (85,9)
Zyklus 5 Tag 1	368 (83,6)	361 (82,2)
Behandlungsende	370 (84,1)	358 (81,5)
6 Monate nach Behandlungsende	268 (60,9)	259 (59,0)
12 Monate nach Behandlungsende	256 (58,2)	228 (51,9)
18 Monate nach Behandlungsende	259 (58,9)	229 (52,2)
24 Monate nach Behandlungsende	243 (55,2)	227 (51,7)
36 Monate nach Behandlungsende	98 (22,3)	72 (16,4)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit einem Baseline-Wert und Post-Baseline-Wert zu der entsprechenden Visite (= Anteil der Personen, die in den MMRM-Analysen der jeweiligen Zeitpunkte eingeschlossen wurden).

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension; ITT: Intention to Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

4.4 Lebensqualität

Analog zu den Fragebögen der Morbidität ist die Rücklaufquote der Lebensqualitätsfragebögen (EORTC QLQ-C30 und FACT-LyMS) nur bis zu der Visite zum Behandlungsende > 70 %. Mit dem Datenschnitt vom 15.06.2022 sind keine wesentlichen Änderungen der Ergebnisse zu erwarten und zu beobachten. Auf eine Extraktion der Ergebnisse des neuen Datenschnitts wurde daher verzichtet.

4.5 Sicherheit

In der Studie POLARIX wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, sodass keine wesentlichen Änderungen in den Ergebnissen zu den Sicherheitsendpunkten des Datenschnitts vom 15.06.2022 zu erwarten und zu beobachten sind. Auf eine Extraktion der Ergebnisse wurde daher verzichtet.

5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 15.06.2022 der Studie POLARIX sind vergleichbar mit den in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen des Datenschnitts vom 28.06.2021. Die Aussagen hinsichtlich Verzerrungspotential und Aussagekraft der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung bleiben für diesen Datenschnitt im Wesentlichen bestehen. Limitationen, welche sich aus der kürzeren Nachbeobachtungszeit des zugrundeliegenden Datenschnitts der Nutzenbewertung ergeben, werden durch die nun vorliegende längere Nachbeobachtungszeit von zusätzlich einem Jahr abgeschwächt.

Referenzen

1. **Roche.** Ergebnisse des Datenschnitts Juni 2022: Polatuzumab Vedotin (Polivy); Nachreichung [unveröffentlicht]. 22.09.2022.
2. **Roche.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Polatuzumab Vedotin (Polivy); Nachreichung [unveröffentlicht]. 22.09.2022.

Anhang

Progressionsfreies Überleben (PFS)

PFS wurde in der Nutzenbewertung als ein nicht patientenrelevanter Endpunkt eingestuft und die Ergebnisse dieses primären Endpunkts sind analog zur Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt.

*Tabelle 6: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population;
Datenschnitt: 15.06.2022*

Studie POLARIX Progressionsfreies Überleben	Pola+R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Ereignisse, n (%)	118 (26,8)	143 (32,6)
Krankheitsprogression	96 (21,8)	122 (27,8)
Tod	22 (5,0)	21 (4,8)
Zensierungen, n (%)	322 (73,2)	296 (67,4)
Zensierungsgrund, n (%)		
Letzte Tumorbeurteilung ¹⁾	318 (98,8)	289 (97,6)
Randomisierung ¹⁾	4 (1,2)	7 (2,4)
Mediane Beobachtungszeit (in Monaten) [95%-KI]	30,9 [30,7; 31,3]	30,8 [30,6; 31,0]
Mediane Progressionsfreie Zeit (in Monaten) [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,76 [0,60; 0,97]; 0,030	

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis erlitten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, bei dem die Person progressionsfrei war. Wenn keine Post-Baseline-Tumorbewertung durchgeführt wurde oder alle Post-Baseline-Tumorbewertungen nicht bewertbar waren, wurde die Person zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden), geographische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt); p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

