

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. September 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Polatuzumab Vedotin
(neues Anwendungsgebiet: Kombination mit R-CHP)**

veröffentlicht am 1. September 2022

Vorgangsnummer 2022-06-01-D-827

IQWiG Bericht Nr. 1413

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Polatuzumab Vedotin (Polivy®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben / Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das zweite Verfahren zur Bewertung von Polatuzumab Vedotin (Polivy®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). Polatuzumab Vedotin ist jetzt zugelassen in Kombination mit Rituximab / Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison (R-CHP) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten (Pat.) mit bisher unbehandeltem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der aktuelle Behandlungsstandard richtet sich nach dem Rezidivrisiko und dem Allgemeinzustand.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist POLARIX, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von R-CHOP vs R-CHP / Polatuzumab Vedotin. Konkret wird das Vinca-Alkaloid Vincristin durch das Antikörperkonjugat Polatuzumab Vedotin ersetzt.
- Die Kombination mit Polatuzumab Vedotin führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,73, $p = 0,02$) und des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,70; $p = 0,0360$) gegenüber R-CHOP. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht signifikant verlängert.
- Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studienarmen vergleichbar, auch die Abbruchrate aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen.
- Die Ergebnisse von Erhebungen zu Parametern von Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome waren ebenfalls vergleichbar.
- Die Berechnung der Patientenzahl im Bericht des IQWiG ist schwer nachvollziehbar. Sie geht davon aus, dass alle Pat. mit DLBCL, die für eine Chemotherapie mit R-CHOP geeignet sind, zukünftig mit R-CHP / Polatuzumab Vedotin behandelt werden. Das entspricht nicht unseren Empfehlungen.

Die Kombination Polatuzumab Vedotin ist eine neue Option für DLBCL-Pat. mit hohem Rezidivrisiko, bei denen 6 Zyklen R-CHOP gefolgt von 2 Zyklen Rituximab den bisherigen Therapiestandard darstellte. Für DLBCL-Pat. mit niedrigem Rezidivrisiko (IPI 0-1), deren Therapiestandard aus anderen Kombinationen wie 4 Zyklen R-CHOP oder aus R-ACVBP besteht, liegen keine vergleichenden Daten vor.

Der Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens ist grundsätzlich geeignet, um den spezifischen Effekt und den Zusatznutzen des Ersatzes von Vincristin durch Polatuzumab Vedotin zu erfassen.

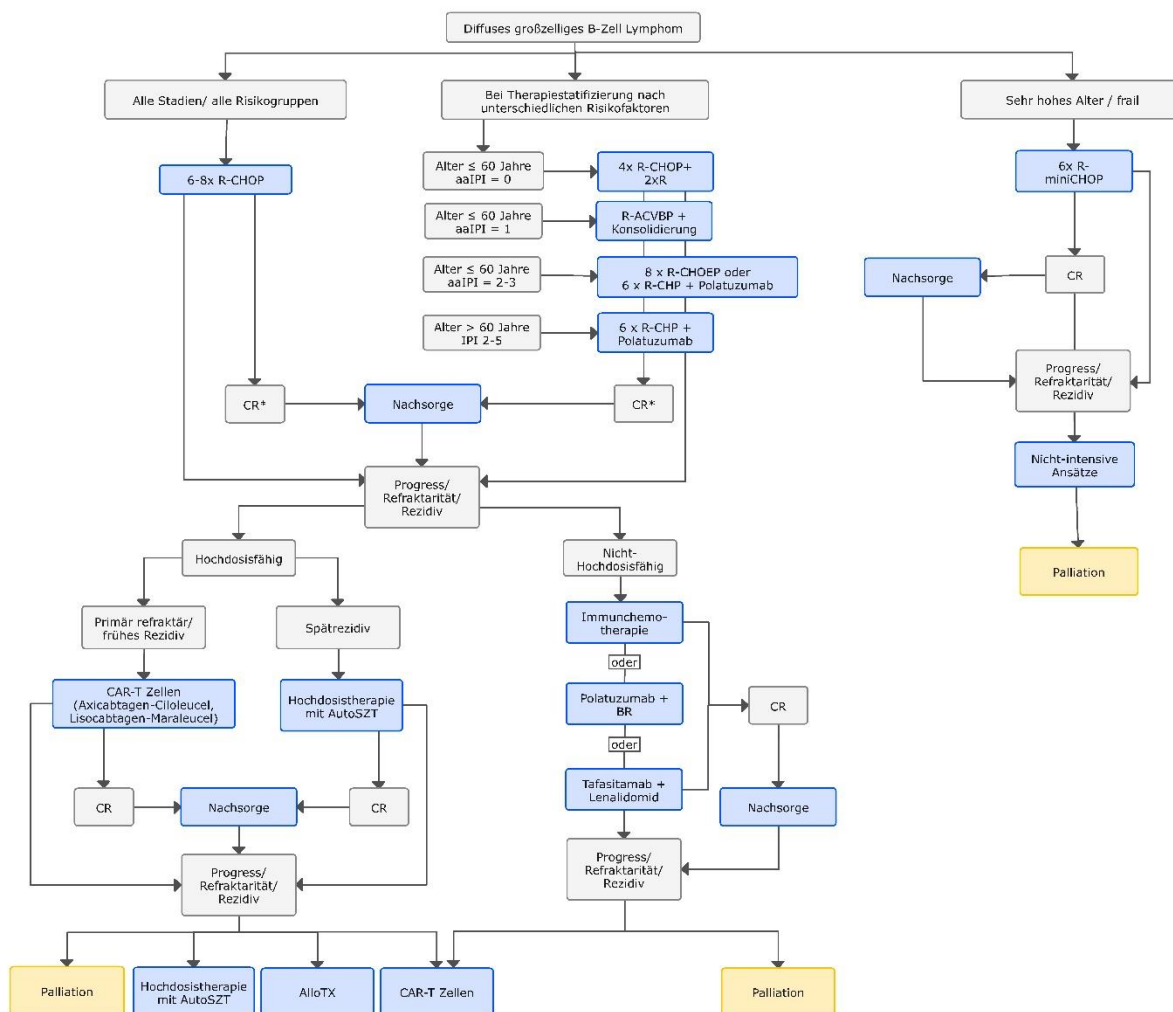
2. Einleitung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und / oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. Der Therapieanspruch ist kurativ.

3. Stand des Wissens

Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Diagnose. Die Behandlung erfolgt in kurativer Intention, sofern Komorbiditäten oder andere Umstände einem kurativen Konzept nicht im Wege stehen. Die Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]



* Bei umschriebenen PET positiven Restlymphomen sollte die Involved Site Radiotherapie erwogen werden. Die Beschreibung der Therapieprotokolle findet sich im zugehörigen Dokument „[Medikamentöse Tumorthherapie](#)“

Basis der Erstlinientherapie ist der über viele Jahre bestehende Standard einer Therapie mit R-CHOP über 6 – 8 Zyklen [2 - 6]. Aktuell wird alternativ eine Stratifikation der patientenindividuellen Therapie nach dem Rezidivrisiko empfohlen, siehe Abbildung 1 [1]. Basis ist der altersadjustierte Internationale Prognostische Index (aalPI), der die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH einbezieht. Folgende Risikogruppen sind auch prädiktiv für die Therapie:

- Bei jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) ohne IPI-Risikofaktor (aalPI 0) kann die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden, ohne dass sich die Wirksamkeit gegenüber einer höheren Anzahl von Therapiezyklen verschlechtert [6].
- Bei jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) mit intermediärer Prognose (aalPI 1) kann statt R-CHOP alternativ das R-ACVBP-Protokoll eingesetzt werden [7].
- Bei jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) mit ungünstiger Prognose (aalPI 2-3) wurden mit dem R-CHOEP-Protokoll (R-CHOP mit Zusatz von Etoposid über 3 Tage unerwartet gute Ergebnisse erzielt [8]. Die mit R-CHOEP behandelten Pat. erreichten ein 10-Jahres Gesamtüberleben von 72% [9].
- Bei älteren Pat. (>60 Jahre) war der bisherige Standard die Therapie mit R-CHOP über 6 Zyklen, ergänzt durch 2 Zyklen einer Rituximab-Monotherapie.

Am Ende der Chemotherapie sollte die Prüfung einer konsolidierenden Nachbestrahlung bei einzelnen PET-positiven Läsionen erfolgen. Dieses Vorgehen einer konsolidierenden Strahlentherapie zur Behandlung PET-positiver Restmanifestationen hat Eingang in zahlreiche Leitlinien gefunden. Mit einer

Ausnahme ist dieses Vorgehen nicht durch prospektive randomisierte Studien abgedeckt, sondern basiert auf retrospektiven Analysen mit historischen Kontrollen [10].

Polatuzumab Vedotin ist ein Wirkstoff-Antikörper Konjugat, welches aus dem humanisierten Anti-CD79B-Antikörper mit dem synthetisch hergestellten Spindelgift (Monomethyl Auristatin E, MME) besteht. Nach Bindung von Polatuzumab an CD79B, einem Bestandteil des B-Zell Rezeptors, kommt es zur Rezeptor-vermittelten Endozytose und Freisetzung des Spindelgifts intrazellulär und damit der direkt zytotoxischen Effekte [11].

Daten zur Therapie von Pat. mit unbehandeltem DLBCL in der Kombination von Rituximab / Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison (R-CHP) mit Polatuzumab Vedotin sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Studien zur Therapie des unbehandelten DLBCL mit R-CHP / Polatuzumab Vedotin

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	KFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ³)
Tilly [12]	Erstlinie	R-CHOP	R-CHP + Polatuzumab Vedotin	879	82,7 vs 86,6 ⁶ n. s.	30,5 vs n.e. 0,70 ⁷ p = 0,0360	n.e. vs n.e. 0,94 n. s. ⁸

¹ N – Anzahl Pat.; ² CR – komplette Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

Polatuzumab Vedotin wurde im Juli 2020 unter dem Handelsnamen Minjuvi® für die Therapie des rezidierten/refraktären DLBCL und im Mai 2022 für die Erstlinientherapie in der Europäischen Union (EU) zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Polatuzumab Vedotin

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL sind die oben aufgeführten, als Standard für die Erstlinientherapie empfohlenen Therapieformen.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie POLARIX. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf den Datenschnitten vom 28. Juni 2021 und vom 25. Februar 2022.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Eine differenzierte Analyse der Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.

4. 3. 2. Effektivität / Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben / Progressionsfreies Überleben

Primärer Studienendpunkt war das Investigator-assessed Progression Free Survival (PFS). Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Polatuzumab mit einer Überlebensrate nach 28,2 Monaten von 76,7 vs 70,2% (HR 0,73; p=0,02).

Für das Dossier wurde eine zusätzliche Auswertung des krankheitsfreien Überlebens erstellt und dargestellt. Der Median des krankheitsfreien Überlebens war im Polatuzumab Vedotin-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, im R-CHOP-Arm lag er bei 30,5 Monaten (HR 0,70; p = 0,0360).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen lag im Polatuzumab Vedotin- etwas höher als im Kontroll-Arm, aber nicht statistisch signifikant.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie POLARIX mithilfe der validierten Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30, FACT-Therapy-Lymphoma Subscale (LymS) und EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten, durchgängigen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Polatuzumab Vedotin bei 60,7 vs 59,8% unter R-CHOP. Die häufigsten Nebenwirkung im CTCAE-Grad 3/4 war Neutropenie (28,3 vs 30,8%), Febrile Neutropenie trat häufig im Polatuzumab Vedotin-Arm auf (13,8 vs 8,0%). Die Rate peripherer Neuropathie aller Schweregrade lag im Polatuzumab Vedotin-Arm bei 52,9 vs 53,9 unter R-CHOP, im Schweregrad ≥ 2 bei 13,8 vs 16,7%. Die Rate von Therapieabbrüchen war mit 6,2 vs 6,6% nicht unterschiedlich.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist umfassend, allerdings fehlt die Auswertung zum krankheitsfreien Überleben. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zum Zusatznutzen.

4. 5. Bericht des IQWiG

Die Zahl der Pat. in Deutschland wird auf 5.514–6.127 geschätzt. Die Jahrestherapiekosten für Polatuzumab Vedotin werden mit €71 581,56 pro Pat. veranschlagt.

Die Berechnung ist nicht nachvollziehbar. Sie geht davon aus, dass alle Pat. mit DLBCL, die für eine chemotherapie mit R-CHOP geeignet sind, potenziell mit Polatuzumab Vedotin behandelt werden. Das ist nicht angemessen und wird von uns nicht empfohlen, siehe oben.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Polatuzumab Vedotin steht seit vielen Jahren ein neues weiteres Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Pat. mit DLBCL zur Verfügung. Polatuzumab Vedotin führt zu einer signifikanten Verlänge-

zung des krankheitsfreien Überlebens. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Endpunkte

Im klinischen Kontext ist bei der Erstlinientherapie des DLBCL das krankheitsfreie Überleben von entscheidender Bedeutung. Es reflektiert die Chance, mit einer wirksamen Erstlinientherapie langfristig rezidivfrei und ohne weitere Therapieformen zu überleben.

Selbstverständlich sind Gesamtüberlebenszeit und Gesamtüberlebensrate ebenfalls relevant, hier vermischen sich aber Effekte von ebenfalls wirksamen Zweit- und Drittlinientherapien wie dem Einsatz von CAR-T-Zellen, autologer und allogener Stammzelltransplantation, u. a.

Zum Zeitpunkt der Publikation der Daten des ersten Datenschnittes hatten mehr Pat. im R-CHOP-Arm eine weitere Therapie erhalten (30,3 vs 22,5%). Dazu gehörten eine höhere Rate von Bestrahlungen (13,0 vs 9,0%), von nachfolgender systemischer Therapie (23,5 vs 17,0%) einschl. autologer Stammzelltransplantation (7,1 vs 3,9%) und CAR-T-Zelltherapien (3,6 vs 2,0%).

Der Endpunkt einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens wurde durch Polatuzumab Vedotin erreicht.

Vergleichstherapie

Formal wurde in diesem Verfahren vom G-BA aufgrund des Orphan-Drug-Status vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt. Klinisch und methodisch ist ein solcher Vergleich allerdings erforderlich, siehe „Stand des Wissens“.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum der beiden Studienarme ist weitgehend identisch. Die Rate febriler Neutropenien ist etwas höher im Polatuzumab Vedotin-Arm als in der Kontrolle. Die Neuropathien sind ebenfalls vergleichbar. Das spiegelt sich auch in den Erhebungen zur Lebensqualität wider.

Klinische Relevanz

Die Kombination Polatuzumab Vedotin ist eine neue Option für DLBCL-Pat. mit hohem Rezidivrisiko, bei denen 6 Zyklen R-CHOP gefolgt von 2 Zyklen Rituximab den bisherigen Therapiestandard darstellte. Für DLBCL-Pat. mit niedrigem Rezidivrisiko (IPI 0-1), deren Therapiestandard aus anderen Kombinationen wie 4 Zyklen R-CHOP oder aus R-ACVBP besteht, liegen keine vergleichenden Daten vor.

6. Literatur

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juli 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al.: Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet 381:1817-1826, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X
3. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al.: Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemothera-

- py in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116:2040-2045. [DOI:10.1182/blood-2010-03-276246](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246)
4. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379-391. [DOI:10.1016/S1470-2045\(06\)70664-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70664-7)
 5. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al.: Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9:105-116. [DOI:10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0)
 6. Poeschel V, Held G, Ziepert M et al.: Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 394:2271-2281, 2019. [DOI:10.1016/S0140-6736\(19\)33008-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33008-9)
 7. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al.: Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 378:1858-1867, 2011. [DOI:10.1016/S0140-6736\(11\)61040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61040-4)
 8. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al.: Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 13:1250-1259, 2012. [DOI:10.1016/S1470-2045\(12\)70481-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70481-3)
 9. Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M et al.: Rituximab plus high-dose chemotherapy (Mega-CHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 8:e267-e277, 2021. [DOI:10.1016/S2352-3026\(21\)00022-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00022-3)
 10. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 36:2024-2034, 2018. [DOI:10.1200/JCO.2017.76.8093](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8093)
 11. Horton HM, Bennett MJ, Pong E et al.: Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res* 68:8049-8057, 2008. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-08-2268](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2268)
 12. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386:351-363, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2115304](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Björn Chapuy (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. Bertram Glass (Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Helios-Klinikum Berlin-Buch) und Prof. Dr. Georg Lenz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster) erarbeitet.