

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

23. April 2024

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

**Polatuzumab Vedotin
(DLBCL, Erstlinientherapie in Kombination mit R-CHP,
nach Überschreiten der Umsatzschwelle)**

veröffentlicht am 2. April 2024

Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1013

IQWiG Bericht Nr. 1751

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. Ereignisfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Das erneute Verfahren zu Polatuzumab Vedotin (Polivy®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Polatuzumab Vedotin ist zugelassen in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten (Pat.) mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	R-CHOP	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist R-CHOP. Bei hohem IPI-Score wurde früher auch R-CHOEP über 8 Zyklen empfohlen.
- Die Zulassungsstudie und alle folgenden Aussagen beziehen sich auf Pat. mit DLBCL und dem IPI-Score 2-5. Pat. mit dem IPI-Score 0/1 wurden nicht in die Zulassungsstudie aufgenommen.
- 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. Im jetzigen Verfahren wurde das Patientenkollektiv durch eine chinesische Extensionskohorte von 879 auf 1.000 Pat. erweitert.
- Die Kombination R-CHP / Polatuzumab Vedotin führte gegenüber R-CHOP zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des ereignisfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert. Die Rate von Folgetherapien mit kurativem Potenzial war im Kontrollarm höher als im Studienarmen.
- Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studienarmen weitgehend vergleichbar, auch die Abbruchrate aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen. Die Rate an febrilen Neutropenien war im Polatuzumab-Arm erhöht.
- Die Ergebnisse von Erhebungen zu Parametern von Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome zeigten keine signifikanten Unterschiede.
- Im Bericht des IQWiG wird eine Aufrechnung von Verlängerung des ereignisfreien Überlebens gegenüber der Rate febriler Neutropenien durchgeführt. Das ist nicht patientenzentriert.

Die Kombination R-CHP / Polatuzumab Vedotin ist eine neue Option für DLBCL-Pat. mit erhöhtem 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) liegen keine vergleichenden Daten vor.

2. Einleitung

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

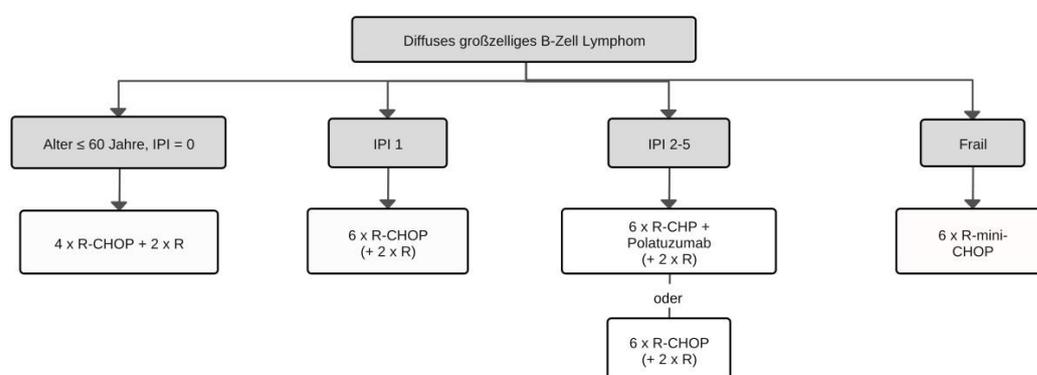
Index (IPI) abgeschätzt werden. Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Heilungsrate von Pat. mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].

3. Stand des Wissens

Der Standard der Erstlinientherapie des DLBCL hat sich in den letzten Jahrzehnten nur wenig verändert. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des CHOP-Protokolls (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP-Protokoll) oder mit R-CHOP ähnlichen Protokollen [3-7]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [8]. Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].

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

Struktur der Erstlinientherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom



Polatuzumab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Es besteht aus einem Anti-CD79b-Antikörper und Monomethyl Auristatin E (MMAE), einem Mikrotubulus-Inhibitor. Bei Pat. mit erhöhtem Risiko (IPI 2-5) wurde das Antikörperkonjugat in Kombination mit R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin gefolgt von zwei Applikationen Rituximab im Vergleich zur Standardtherapie mit 6 Gaben R-CHOP und zwei Applikationen Rituximab getestet, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Polatuzumab Vedotin in der Erstlinientherapie des DLBCL

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	EFÜ ⁵ (HR ⁴)	ÜL ⁶ (HR ³)
POLA-RIX [9]	Erstlinie	R-CHOP	R-CHP + Polatuzumab Vedotin	1000	83,4 vs 87,4 ⁷ n. s.	n.e. vs n.e. 0,76 ⁷ p = 0,0176	33,8 vs 39,8 0,80 ⁷ p = 0,0301	n.e. vs n.e. 0,88 n. s. ⁸

¹ N – Anzahl Pat.; ² CR – komplette Remission, Rate in %; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ EFÜ – Ereignisfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ n. e. – Median nicht erreicht; ¹⁰ n. s. – nicht signifikant;

Polatuzumab Vedotin wurde im Juli 2020 für die Therapie des rezidivierten/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

Standard in der Erstlinientherapie des DLBCL ist die Kombination R-CHOP. Bei hohem IPI-Score wurde früher auch u. a. auch in Deutschland R-CHOEP über 8 Zyklen empfohlen.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie POLARIX. Diese bestand zum Zeitpunkt der Zulassung und der ersten frühen Nutzenbewertung aus 879 Pat. Dieser Datensatz wurde jetzt durch die Hinzunahme der in China durchgeführten Extension auf 1.000 Pat. erweitert. Datenschnitt für die finale OS-Analyse war der 15. Juni 2022.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].

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. Die Anzahl von Pat. mit nachfolgender Anti-Lymphomtherapie lag im Polatuzumab-Arm bei 25,6%, im Kontrollarm bei 34,0%. Nach den Angaben im Dossier war im Kontrollarm sowohl die Rate an Pat. mit CAR-T-Zelltherapie /Transplantation mit 10,4% vs 6,2% höher als auch die Rate Platin-haltiger Chemotherapien mit 13,8% vs 9,0%.

4. 3. 2. Morbidität

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

Primärer Studienendpunkt war das Investigator-assessed Progression Free Survival (PFS). Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Polatuzumab-Arms (HR 0,76; p=0,0176).

Im Dossier wird eine zusätzliche Auswertung des ereignisfreien Überlebens dargestellt. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Polatuzumab-Arms (HR 0,80; p=0,0301).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen lag im Polatuzumab-Arm numerisch 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 62,6 vs 60,6% unter R-CHOP. Die häufigste Nebenwirkung im CTCAE-Grad 3/4 war Neutropenie, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (28,3 vs 30,8%) [9]. Im Dossier werden Neutropenie und febrile Neutropenie zusammen aufgeführt. Die Rate febriler Neutropenie war im Polatuzumab-Arm höher als in der Kontrolle (12,9 vs 7,6%).

Die Rate peripherer Neuropathien aller Schweregrade lag im Polatuzumab Vedotin-Arm bei 50,3 vs 52,0% unter R-CHOP, im Schweregrad ≥ 2 bei 14,9 vs 10,8%. Die Rate von Therapieabbrüchen war mit 6,1 vs 6,0% nicht unterschiedlich.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Inhaltlich wird eine Aufrechnung von Überleben vs Nebenwirkungen durchgeführt. Das Vorgehen wirkt willkürlich, es fehlt eine angemessene Methodik.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Kombinationstherapie

Polatuzumab Vedotin wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon und Rituximab eingesetzt.

6. Diskussion

Mit Polatuzumab Vedotin wurde nach vielen Jahren erstmals wieder neues Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Pat. mit DLBCL zugelassen. Es ersetzt Vincristin im CHOP-Schema. Das führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des krankheitsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Endpunkte

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

In POLARIX wurde das ereignisfreie Überleben signifikant verlängert. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert. Das kann an der Verfügbarkeit von Therapieoptionen mit kurativem Potenzial im Rezidiv bzw. bei Refraktärität liegen. Diese Therapieformen wurden im R-CHOP-Arm häufiger als im Polatuzumab-Arm eingesetzt. Dazu sind im Kontext von POLARIX sind inzwischen auch gesundheitsökonomische Auswertungen publiziert worden [10, 11].

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum der beiden Studienarme ist weitgehend identisch. Die Rate febriler Neutropenien ist höher im Polatuzumab Vedotin-Arm als in der Kontrolle. Die Neuropathien sind ebenfalls vergleichbar. Das liegt daran, dass sowohl Vincristin als auch MMAE zu Neuropathien führen können. Bemerkenswert ist, dass die Rate an Polyneuropathien in der jetzigen Auswertung etwas niedriger als in der ersten Auswertung liegt. Das ist vermutlich durch die niedrigere Polyneuropathie-Rate in der chinesischen Kohorte bedingt.

R-CHP / Polatuzumab Vedotin ist eine Alternative zu R-CHOP bei Pat. mit DLBCL und dem IPI Risiko-Score 2-5.

7. Literatur

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Januar 2024. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@view/html/index.html
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
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 chemotherapy 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
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
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
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 2019; 394:2271-2281. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33008-9
7. Sehn LH, Congiu AG, Culligan DJ et al. No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. Blood 2018; 132 (Supplement 1): 783. DOI:10.1182/blood-2018-99-116845
8. 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 2018; 36:2024-2034. DOI:10.1200/JCO.2017.76.8093
9. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 386:351-363. DOI:10.1056/NEJMoa2115304
10. Kambhampati S, Sauoy M, Schneider Y et al.: Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin combined with chemoimmunotherapy in untreated diffuse large B-cell lymphoma. Blood 140:2697-2708, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016624](https://doi.org/10.1182/blood.2022016624)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Björn Chapuy (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), 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.