

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10623 Berlin

23. April 2024

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

**Polatuzumab Vedotin  
(r/r DLBCL, in Kombination mit Bendamustin/Rituximab,  
nach Überschreiten der Umsatzschwelle)**

veröffentlicht am 2. April 2024

Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1012

**IQWiG Bericht Nr. 1749**

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®) in Kombination mit Bendamustin/Rituximab beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Polatuzumab Vedotin ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL (r/r DLBCL), die nicht für eine Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. 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	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
>1 Vortherapie	• Tafasitamab / Lenalidomid	nicht belegt	-	nicht belegt	-
≥2 Vortherapien, nicht für ASZT geeignet, für CAR-T-Zellen geeignet	• Tafasitamab / Lenalidomid • Tisagenlecleucel • Axicabtagen-Ciloleucel • Lisocabtagen maraleucel	beträchtlich (bei Pat. mit ≥3 Vortherapien)	Beleg	nicht belegt	-
≥2 Vortherapien, nicht für ASZT und nicht für CAR-T-Zellen geeignet	• Tafasitamab / Lenalidomid • Pixantron • Bestrahlung	beträchtlich (bei Pat. mit ≥3 Vortherapien)	Beleg	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer randomisierten Studie mit 80 Pat. zum Vergleich der Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab gegenüber Bendamustin / Rituximab vor. Zusätzlich werden Daten einer randomisierten Studie aus China mit 48 Pat. in derselben Indikation vorgelegt.
- Der Therapiestandard ändert sich derzeit beim DLBCL rasch, damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Sinnvoll für den Vergleich ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimittel. Dazu gehören inzwischen auch die beiden, beim r/r DLBCL zugelassenen, bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sowie das ebenfalls zugelassene Antikörperkonjugat Loncastuximab Tesirin.
- In der Zulassungsstudie führte Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Mehr als die Hälfte der Pat. erhielten Folgetherapien, einschl. CAR-T-Zellen und Stammzelltransplantationen.
- Im Unterschied zum ersten Verfahren beschränkt sich der pU auf die getrennte Präsentation von Daten zum Einsatz von Polatuzumab Vedotin in der Zweit- und ab der Drittlinientherapie, sowohl für die Zulassungsstudie als auch für die ergänzende Studie aus China.
- Polatuzumab Vedotin ist wirksam und insgesamt gut verträglich. Signifikant häufiger als im Kontrollarm trat eine periphere Polyneuropathie auf. In der Extension zur Zulassungsstudie liegt die PNP- Rate bei 33,1%. Insgesamt hatten 2% der Pat. hat eine PNP CTCAE Grad 3/4.

Polatuzumab Vedotin ist eine wirksame Therapie bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels Vergleichs mit anderen, zwischenzeitlich verfügbaren Therapieoptionen nicht möglich. Die erneute Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin beim r/r DLBCL nach Einsatz dieses Arzneimittels in der Erstlinientherapie ist unklar.

## 2. Einleitung

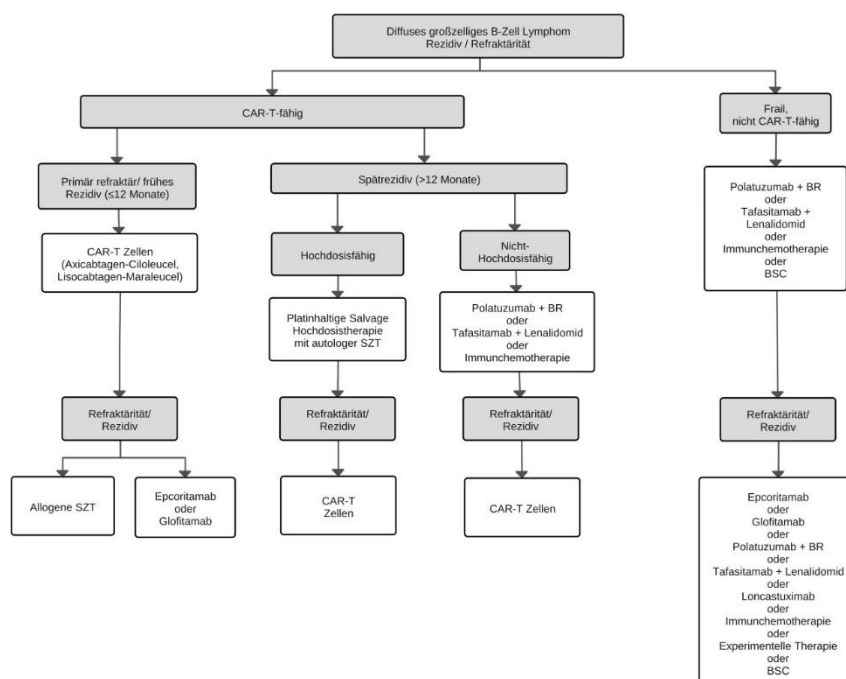
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).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

Die Therapie bei refraktärer Erkrankung und im Rezidiv hat sich in den letzten Jahren aufgrund der Zulassung zahlreicher neuer Arzneimittel schrittweise gewandelt [1, 2]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

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

#### Rezidivtherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (erstes und nachfolgende Rezidive)



Legende:

BSC: best supportive care.

Die Beschreibung der Therapieprotokolle findet sich im zugehörigen Dokument „Medikamentöse Tumorthherapie“

Entscheidende Kriterien für die Wahl der optimalen Therapie sind das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, die Eignung zur Hochdosistherapie bzw. die Eignung für eine Therapie mit CAR-T-Zellen.

Polatuzumab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Es besteht aus einem Anti-CD79b-Antikörper und Monomethyl Auristatin E (MMAE), einem Mikrotubulus-Inhibitor. Polatuzumab Vedotin wird intravenös über 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen appliziert. Daten randomisierter Studien zur Therapie von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

#### Tabelle 2: Randomisierte Studien zur Therapie des rezidivierten/refraktären DLBCL mit Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab nach mindestens einer Vortherapie

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
GO29365, Sehn [3]	Zweitlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet	Bendamustin + Rituximab	Bendamustin + Rituximab + Polatuzumab Vedotin	80	17,5 vs 42,5	3,7 vs 9,2 <sup>6</sup> 0,4 <sup>7</sup> (KI 0,2-0,7)	4,5 vs 12,4 0,4 (KI 0,2-0,7)

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> CR – komplette Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ – Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

Polatuzumab Vedotin (Polivy®) wurde im Januar 2020 in der EU für die Therapie von Pat. mit rezidiertem/refraktärem DLBCL zugelassen, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind.

#### 4. Dossier und Bewertung von Polatuzumab Vedotin

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Therapie des r/r DLBCL hat sich in den letzten Jahren rasch und grundlegend gewandelt. Als ZVT sind jeweils die im Therapiealgorithmus (siehe Abbildung 1) empfohlenen Optionen. Geeignet zum Vergleich ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien, das bisherige Ansprechen und die Eignung der Pat. für eine Therapie mit CAR-T-Zellen oder eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation berücksichtigt.

##### 4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie GO29365. Primärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 21. Oktober 2021. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

Zusätzlich werden die Daten der in China durchgeführten Studie YO41543 im Dossier präsentiert. Datenschnitt war der 7. Februar 2022. Die Daten wurden bisher nicht in einem Peer-Review-Journal publiziert.

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Mortalität

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Die Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab führte gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (HR 0,4; Median 7,9 Monate). Im Dossier ist erkennbar, dass sich der Unterschied auf Pat. mit mindestens 3 Vortherapien beschränkt.

Bei Pat. mit mindestens 3 Vortherapien erhielten 56,3% im Polatuzumab-Arm eine Folgetherapie vs 51,4% im Kontrollarm. Eine differenzierte Darstellung der Folgetherapien fehlt.

###### 4. 3. 2. Morbidität

###### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab führte gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,4; Median 5,5 Monate).

#### 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer

Die Raten kompletter Remissionen lag unter Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab bei 42,5%, signifikant höher als im Kontrollarm.

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

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den beiden Studien nicht erhoben.

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab höher als im Kontrollarm. Publierte Daten einer Auswertung der Extensionsstudie ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus Zulassungs- und Extensionsstudie [4]**

AE	Randomized, BR (n = 39)		Pooled, pola + BR* (N = 151)	
	All grade	Grade 3-4	All grade	Grade 3-4
Neutropenia	15 (38.5)	13 (33.3)	56 (37.1)	49 (32.5)
Thrombocytopenia	12 (30.8)	9 (23.1)	49 (32.5)	31 (20.5)
Anemia	10 (25.6)	7 (17.9)	49 (32.5)	19 (12.6)
Infections and infestations <sup>‡</sup>	20 (51.3)	8 (20.5)	74 (49.0)	33 (21.9)
Diarrhea	11 (28.2)	2 (5.1)	54 (35.8)	6 (4.0)
Nausea	16 (41.0)	0	50 (33.1)	1 (0.7)
Pyrexia	9 (23.1)	0	44 (29.1)	2 (1.3)
Fatigue	14 (35.9)	1 (2.6)	40 (26.5)	3 (2.0)
Decreased appetite	8 (20.5)	0	39 (25.8)	4 (2.6)
PN <sup>‡</sup>	3 (7.7)	0	47 (31.1)	3 (2.0)

In dieser Auswertung lag die Rate periphere Neuropathie bei 33,2%, etwas niedriger als in der Erstauswertung der Zulassungsstudie. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war unter Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab höher als im Kontrollarm (33,3% vs 12,8%).

In der Zulassungsstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Polatuzumab-Arm bei 33%, im Kontrollarm bei 12,8%.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz, weil der Vergleichsarm der Zulassungsstudie nicht der ZVT entspricht. Eine differenzierte Auswertung der Studie einschl. der oben dargestellten Parameter fehlt.

## 5. Kombinationstherapie

Polatuzumab Vedotin wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit Bendamustin und Rituximab eingesetzt.

## 6. Diskussion

Mit Polatuzumab Vedotin steht nach Brentuximab Vedotin ein weiteres Antikörper-Drug-Konjugat für die Behandlung von Pat. mit aggressiven Lymphomen zur Verfügung. Die Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab führte gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Polatuzumab Vedotin wurde nach seiner Markteinführung sehr schnell in der Versorgung akzeptiert. Das führte initial sogar zu einem Versorgungsengpass. Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

### Vergleichstherapie

Der jetzige Therapiestandard beim r/r DLBCL entspricht nicht mehr der Situation bei Planung der Zulassungsstudie zu Polatuzumab Vedotin. Es liegen keine Daten zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin mit nachfolgend zugelassenen Arzneimitteln wie Tafasitamab, CAR-T-Zellen, bispezifischen Antikörpern u. a. vor.

### Darstellung der Ergebnisse

Im Unterschied zum ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation beschränkt sich der pU in diesem Verfahren auf die getrennte Darstellung von Ergebnissen bei Pat. mit Einsatz von Polatuzumab in der Zweit- und ab der Drittlinientherapie. Eine Darstellung der Gesamtergebnisse fehlt. Bei Auswertung der Ergebnisse wird deutlich, dass der Unterschied zugunsten von Polatuzumab Vedotin vor allem und fast ausschließlich bei Pat. ab der Drittlinientherapie auftritt. Hier beantragt der pU die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens.

Die vom pU gewählte Darstellung wirkt intentionsgetriggert und entspricht nicht den üblichen Regeln wissenschaftlicher Auswertungen.

### Nebenwirkungen

Die unter Vedotin charakteristische periphere Neuropathie tritt bei einem Drittel der Pat. auf. Auch eine PNP im Grad 1/2 kann sehr einschränkend für tägliche Verrichtungen sein. Hier sind Daten aus dem Patienten-Reported-Outcome erforderlich.

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab +/- Bendamustin ist eine Erweiterung der Therapieoptionen beim rezidiviertem/refraktärem DLBCL auch bei Pat., die nicht für intensivere Therapieformen geeignet sind. Es hat sich zudem als wichtiges Regime zur Überbrückungstherapie vor CART-Therapie etabliert.

## 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](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](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. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al.: Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 38:155-165, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
4. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S et al.: Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv 6:533-543, 2022. DOI: [/10.1182/bloodadvances.2021005794](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005794)

*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.*