

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 Bendamustin und Rituximab) 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.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (im Folgenden Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ^c
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel oder ▪ Axicabtagen-Ciloleucel oder ▪ Lisocabtagen maraleucel
3	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron und ▪ Bestrahlung
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und von Rituximab in Kombination mit Bendamustin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und Rituximab in Kombination mit Bendamustin werden daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.</p> <p>d. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PET: Positronen-Emissions-Tomografie</p>		

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er bearbeitet in seinem Dossier nur 2 Fragestellungen, indem er das Anwendungsgebiet lediglich nach der Anzahl der Therapielinien unterscheidet: Nach Versagen von 1 sowie nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie. Er nimmt jedoch innerhalb der Population nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie keine weitere Differenzierung in Abhängigkeit vom infragekommen einer chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie vor.

Zudem ist der pU bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb des Dossiers inkonsistent. Dabei entspricht jedoch keine der vom pU aufgeführten Vergleichstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien).

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.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegenden Fragestellungen identifiziert.

Die vom pU eingeschlossenen Studien GO29365 und YO41543 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

GO29365

Bei der Studie GO29365 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene Phase IB/II-Studie zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Bendamustin und Obinutuzumab. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung des DLBCL oder folliculären Lymphoms (FL) nach mindestens 1 systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Die Erkrankung galt als refraktär, wenn Patientinnen und Patienten eine Progression oder kein Ansprechen (stabile Erkrankung) innerhalb von < 6 Monaten nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen, und als rezidivierend, wenn Patientinnen und Patienten ein Rezidiv nach anfänglichem Ansprechen \geq 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen.

Die Studie umfasst eine Sicherheits-Run-in-Phase Ib zur Dosisfindung für Phase II und eine Phase II, welche nacheinander und getrennt nach Histologie (DLBCL und FL) durchgeführt wurden. Die Studienarme C und D umfassen den randomisierten, kontrollierten Vergleich von

Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab mit Bendamustin + Rituximab bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL.

Insgesamt wurden 80 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (N = 40) oder der Vergleichstherapie bestehend aus Bendamustin + Rituximab (N = 40) randomisiert.

Die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab entsprach grundsätzlich den Angaben in der Fachinformation. Allerdings wurden die Patientinnen und Patienten in den Studienarmen C und D mit der flüssigen Formulierung von Polatuzumab Vedotin und nicht mit der zugelassenen lyophilisierten Formulierung behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war die komplette Remission gemäß einem unabhängigen Bewertungsgremium erhoben 6 bis 8 Wochen nach Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation.

YO41543

Die Studie YO41543 ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab mit Placebo + Bendamustin + Rituximab. Eingeschlossen wurden erwachsene chinesische Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 1 systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Die Erkrankung galt als refraktär, wenn Patientinnen und Patienten eine Progression oder kein Ansprechen (stabile Erkrankung) innerhalb von < 6 Monaten nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen, und als rezidivierend, wenn Patientinnen und Patienten ein Rezidiv nach anfänglichem Ansprechen ≥ 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie aufwiesen.

Insgesamt wurden 42 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (N = 28) oder der Vergleichstherapie bestehend aus Placebo + Bendamustin + Rituximab (N = 14) randomisiert.

Die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab entsprach den Angaben in der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war die komplette Remission gemäß einem unabhängigen Bewertungsgremium erhoben 6 bis 8 Wochen nach Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G BA nicht umgesetzt

Die vom pU vorgelegte Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) der Studien GO29365 und YO41543 ist für keine der 3 Fragestellungen der Nutzenbewertung geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in beiden vom pU vorgelegten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Im Vergleichsarm der Studien wurde jeweils Bendamustin + Rituximab eingesetzt. Die Kombination Bendamustin + Rituximab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und wird in den Leitlinien nicht als Zweit- oder Drittlinientherapie empfohlen. Bendamustin + Rituximab wurde entsprechend vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Folglich ermöglichen die vom pU vorgelegten Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegt für keine der Fragestellungen eine relevante Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegenden Fragestellungen keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab.

Tabelle 3: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel oder ▪ Axicabtagen-Ciloleucel oder ▪ Lisocabtagen maraleucel 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron und ▪ Bestrahlung 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und von Rituximab in Kombination mit Bendamustin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin und Rituximab in Kombination mit Bendamustin werden daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

c. Patientinnen und Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.

d. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PET: Positronen-Emissions-Tomografie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2020 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab 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.