



(21276) POLIVY, Roche Pharma Schweiz AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2023

1 Zulassung Swissmedic

POLIVY wurde von Swissmedic per 15. Juni 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„POLIVY ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) indiziert, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

Polatuzumab vedotin ist ein gegen CD79b gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das bevorzugt ein starkes Antimitotikum (Monomethylauristatin E bzw. MMAE) an B-Zellen abgibt.

Das Polatuzumab vedotin-Molekül besteht aus MMAE, das über einen spaltbaren Linker kovalent an einen humanisierten monoklonalen Immunglobulin-G1-Antikörper gebunden ist. Der monoklonale Antikörper bindet mit hoher Affinität und Selektivität an CD79b, eine Zelloberflächenkomponente des B-Zell-Rezeptors. Die Expression von CD79b ist auf normale Zellen innerhalb der B-Zell-Linie (mit Ausnahme von Plasmazellen) und auf maligne B-Zellen beschränkt. Es wird bei > 95% der DLBCL-Patienten exprimiert. Nach der Bindung an CD79b wird Polatuzumab vedotin schnell internalisiert, und der Linker wird durch lysosomale Proteasen gespalten, was eine intrazelluläre Abgabe von MMAE ermöglicht. MMAE bindet an Mikrotubuli und tötet sich teilende Zellen, indem es die Zellteilung hemmt und Apoptose induziert.

Standard of Care

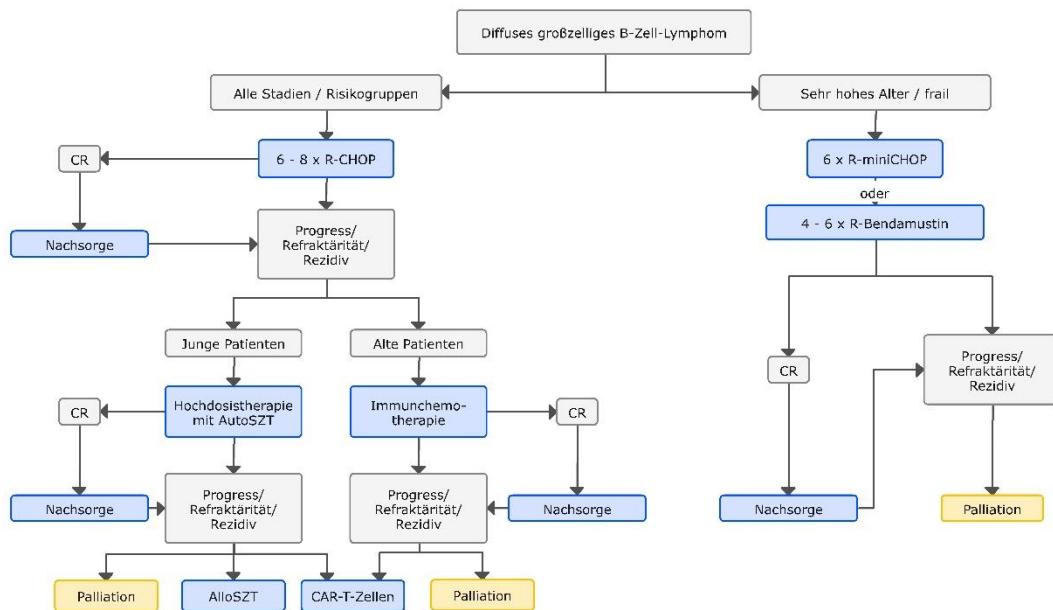
Das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).

Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Patienten mit diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom liegt bei etwa 60 - 70%.

Therapiestruktur:



Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahr aber auch bei älteren Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation.

Ab dem 2. Rezidiv stehen CAR-T-Zell Behandlungen zur Verfügung. Momentan sind zur Behandlung von Patienten mit mindestens 2 Vortherapien zwei CAR T-Zell Produkte zugelassen und in dieser Situation derzeitiger Standard (Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel).

Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation bzw. eine CAR T-Zell-Therapie nicht in Frage kommen, ist das Behandlungsziel häufig palliativ. [Onkopedia.com]

Evaluationsbericht SwissPAR:

Approved drugs in relapsed or refractory DLBCL and approval status of combination partners of Polatuzumab Vedotin, Rituximab and Bendamustine

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Kymriah ist eine gegen CD19 gerichtete autologe Immunzell-Therapie für folgende Indikationen:

- Die Behandlung von pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-Zell-ALL), die refraktär ist, nach einer Transplantation rezidiviert ist oder nach zwei Therapielinien oder später rezidiviert ist.
- Die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

YESCARTA® ist eine gegen CD19 gerichtete, genetisch modifizierte autologe T-Zell-Immuntherapie und wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Bendamustine (Ribomustine®)

Chronische lymphatische Leukämie.

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom in der Erstlinientherapie in Kombination mit Rituximab.

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von

6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-enthaltenden Therapie. Es liegen keine klinischen Studien zur Behandlung eines Rezidivs nach 6 Monaten vor.

“Bendamustin is not approved for (any line of) DLBCL. However, given its established use in mature B cell malignancies together with guideline recommendations it is one acceptable backbone therapy in >2L therapy, and can be considered acceptable from a regulatory point of view.”

Rituximab (Mabthera®)

Behandlung von Patienten mit einem CD20 positiven diffusen grosszelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL) in Kombination mit Standard-CHOP (8 Zyklen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison).

Rituximab Biosimilar Rixathon®

Identical indication to Mabthera®

Rituximab Biosimilar (Truxima®)

Rheumatoide Arthritis

Truxima in Kombination mit Methotrexat (MTX) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) indiziert nach Versagen einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor- (TNF-) Hemmern.

ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV)

Truxima in Kombination mit Kortikosteroiden ist zur Behandlung von Patienten mit schwerer aktiver ANCA-assozierter Vaskulitis (Granulomatose mit Polyangiitis (auch bekannt als Morbus Wegener) und mikroskopische Polyangiitis) indiziert.

Die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Truxima bei Non-Hodgkin-Lymphom wurde nicht belegt.

“Rituximab (Mabthera®) is not approved for relapsed or refractory DLBCL. However, it is established use even after relapse following rituximab-containing first line therapy. See also NCCN guideline above. Bendamustin is not approved for (any line of) DLBCL but is frequently used in R/R B-cell lymphomas including DLBCL. Bendamustin-rituximab is therefore considered an acceptable backbone therapy from a regulatory point of view.”

Studienlage

Die vorliegende Zulassung von POLIVY beruht auf der GO29365 Studie, eine explorative multizentrische randomisierte Phase Ib/II Studie.

Studie 1

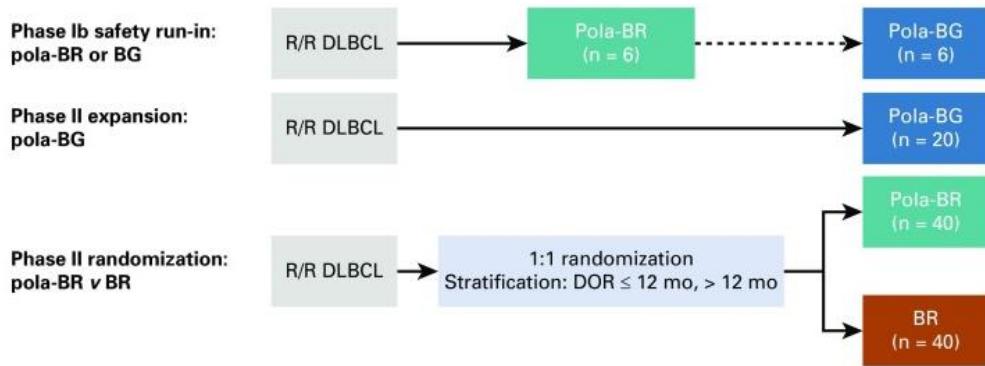
GO29365 – Sehn et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165

Sehn et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single-Arm Extension. Poster 3020. Präsentiert am ASH Kongress Dezember 2020

Es handelt sich um eine explorative, multizentrische, randomisierte Phase Ib/II-Studie, die Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Obinutuzumab (pola-BG) und Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (pola-BR) gegenüber Bendamustin und Rituximab allein bei transplantationsunfähigen R/R DLBCL Patienten untersucht.

Die Sicherheit Run-in Phase IB schloss 6 pola-BR und 6 pola-BG behandelte Patienten ein. Die Phase-II-Teil umfasste eine Expansionskohorte, die pola-BG (20 Patienten) und eine zufällig randomisierte Kohorte (80 Patienten: 40 pro Behandlungsarm), die pola-BR mit BR allein verglich.

Studiendesign:



Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie ein rezidiviertes oder refraktärem DLBCL (definiert als Rezidiv <6 Monate nach Beginn der vorherigen Lymphomtherapie), nicht für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kamen und einen ECOG ≤2 hatten. Die WHO 2016 Klassifikation wurde prospektiv auf die Expansionskohorte angewendet, während bei Patienten in der Phase II anscheinend retrospektiv reklassifiziert wurden, um mit der WHO 2016 Klassifikation übereinzustimmen.

Stratifizierungsfaktoren für r/rDLBCL waren Dauer des Ansprechens auf vorherige Therapie > 12 Monate vs. ≤ 12 Monate.

Alle Patienten erhielten Bendamustin 90mg/m² i.v. an den Tagen 2 und 3 des 1. Zyklus und dann an den Tagen 1 und 2 der folgenden Zyklen, und entweder Rituximab i.v. (375 mg/m² an Tag 1 eines jeden Zyklus) oder Obinutunumab i.v. (1000 mg an den Tagen 1, 8 und 15 des 1. Zyklus und am Tag 1 der nachfolgenden Zyklen). Die Patienten, die mit Polatuzumab vedotin behandelt wurden, erhielten 1,8 mg/kg i.v. am Tag 2 des 1. Zyklus und am Tag 1 der nachfolgenden Zyklen. Die Patienten wurden für bis zu sechs 21 Tage Zyklen behandelt.

Mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug etwa 38 Monate in Phase Ib (n=6), für die randomisierte Kohorte (n=40 pro Arm) etwa 22 Monate und für die Expansionskohorte etwa 8,4 Monate).

[SwissPAR]

Einschlusskriterien:

- Patienten ≥ 18 Jahre
- Biopsiebestätigte r/r DLBCL (ausgeschlossen transformierte Lymphome) nach ≥ 1 Therapielinie
- ≤ 1 Grad periphere Neuropathie
- Patienten, welche vom behandelnden Arzt als nicht transplantationsfähig eingestuft wurden oder ein Behandlungsversagen mit vorheriger autologen Stammzelltransplantation (ASCT) hatten

Primäre Endpunkte waren Sicherheit und Verträglichkeit (Phase Ib) und die Complete Response (CR) Rate von pola-BR gegenüber BR (Phase II), gemessen mittels PET-CT am Ende der Behandlung (EOT; 6-8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder letzte Dosis der Studienbehandlung).

Ergebnis:

In der zufällig randomisierten Kohorte zeigte sich eine signifikant höhere CR Rate mit pola-BR gegenüber BR 40,0% vs. 17,5%; p=0.026 am EOT.

Sekundäre und explorative Endpunkte schlossen PFS, OS Dauer des Ansprechens, Gesamtansprechraten und vom Prüfarzt beurteilte Ansprechraten.

Ergebnisse:

- Progression free survival (PFS): pola-BR vs BR: 9.5 Monate vs. 3.7 Monate (HR, 0.36;

- 95%CI, 0.21 to 0.63; $p<0.001$)
- Overall survival (OS): pola-BR vs BR: 12.4 Monate vs. 4.7 Monate (HR 0.42; 95% CI, 0.24 to 0.75; $p=0.002$)
- Dauer des Ansprechens: 12.6 Monate vs. 7.7 Monate (HR, 0.47; 95% CI, 0.19 to 1.14)
- Gesamtansprechrate am EOT (IRC (independent review committee)-assessed CR rates): pola-BR vs BR: 16 Patienten vs. 7 Patienten (40.0% vs 17.5%; $P = 0.026$)

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinfo:

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 30\%$) bei mit Polivy in Kombination mit BR behandelten Patienten waren Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit und periphere Neuropathie. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 55,6 % der mit Polivy in Kombination mit BR behandelten Patienten berichtet, davon traten folgende bei $\geq 5\%$ der Patienten auf: febrile Neutropenie (9,3 %), Fieber (7,9 %), Pneumonie (6,6 %) und Sepsis (6,6 %).

Die Nebenwirkung, die bei $> 5\%$ der Patienten zu einem Abbruch der Therapie führte, war Thrombozytopenie (6,0 %).

Aus der GO29365 Studie:

Obwohl die Raten von Grad 3-4 Anämie und Thrombozytopenie mit pola-BR höher waren, waren die Transfusionsraten zwischen pola-BR und BR ähnlich (Erythrozyten: 25,6% vs. 20,5%; Thrombozyten: 15,4% v 15,4%). Grad 3-4 Neutropenie war höher bei pola-BR (46,2% vs. 33,3%), aber Grad 3-4 Infektionen und Befall waren in beiden Armen ähnlich (23,1% pola-BR; 20,5% BR).

Das Nebenwirkungsprofil scheint in etwa vergleichbar zu sein mit Bendamustin und Rituximab, jedoch ist eine abschliessende Beurteilung nicht möglich aufgrund der kleinen Studienpopulation.

Medizinische Leitlinien

Onkopedia.com – März 2023 ([Erstlinie Onkopedia](#))

5.1.1 Erstlinie

5.1.1.1 Immunchemotherapie

Die Erstlinientherapie erfolgt prinzipiell mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP-Protokoll) oder mit R-CHOP ähnlichen Protokollen [19- 21]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [22]. Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden [19- 23]. In randomisierten Studien wurden zwei Varianten des R-CHOP-Protokolls, die im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben vergleichbare Ergebnisse liefern, getestet [19- 21]: 8 Zyklen in 21-tägigen Intervallen oder 6 Zyklen in 14-tägigen Intervallen gefolgt von 2 zusätzlichen Gaben Rituximab. Die letztgenannte Variante erfordert die Gabe von G-CSF. Die 14-tägige R-CHOP-Variante geht mit einer geringeren kumulativen Zytostatikadosis und einer kürzeren Gesamttherapiedauer einher. Unterschiedliche Analysen zeigten, dass 6 Zyklen in 21-tägigen Intervallen 8 Zyklen R-CHOP nicht unterlegen sind [24]. 6 Zyklen R-CHOP-21 stellen entsprechend den internationalen Standard dar. Bei jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) ohne IPI-Risikofaktor kann die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden, ohne dass sich ihre Wirksamkeit verschlechtert [23]. Bei Pat. mit erhöhtem Risiko (IPI 2-5) zeigten 6 Gaben 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 ein signifikant verbessertes progressions-freies Überleben [...]

5.1.1.4 Ungeklärte Fragen im Bereich der Erstlinientherapie

5.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle

[...] In der randomisierten Phase 3 Studie POLARIX wurden Pat. im Alter von 18 bis 80 Jahre mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2-5) zwischen 6 Zyklen R-CHOP und 6 Gaben R-CHP in Kombination mit dem anti-CD79B „antibody-drug conjugate“ (ADC) Polatuzumab-Vedotin jeweils gefolgt von zwei Applikationen Rituximab randomisiert [25]. Pat., die im experimentellen Arm mit R-CHP-Polatuzumab-Vedotin behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes des progressions-freien Überlebens nach 2 Jahren (76,7% vs. 70,2%). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 28 Monaten zeigte sich bisher kein Unterschied im Gesamtüberleben. Weiterhin zeigte sich

keine gesteigerte Toxizität im experimentellen Arm. Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit R-CHP wurde als Erstlinientherapie zur Behandlung Erwachsener mit DLBCL von der EMA zugelassen. [...]

5.1.2.2 Patientinnen und Patienten, die nicht-hochdosisfähig sind

Bei Pat., die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation bzw. eine CAR T-Zell-Therapie nicht in Frage kommen, ist das Behandlungsziel häufig palliativ. Ein kuratives Therapiekonzept erscheint möglich, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Neben dem R-GemOx-Regime [59] können auch intensivere Chemotherapie-Regime wie R-DHAP- oder R-ICE-Protokoll [50] eingesetzt werden. Weiterhin ist die Kombination von Rituximab, Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR) bei Patienten im 1. Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressions-freien und des Gesamtüberlebens [60]. Weiterhin wurde (EMA, August 2021) eine komplett Chemotherapie-freie Behandlungsoption bestehend aus dem anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid für nicht-hochdosisfähige Pat. ab dem 1. Rezidiv zugelassen [61].

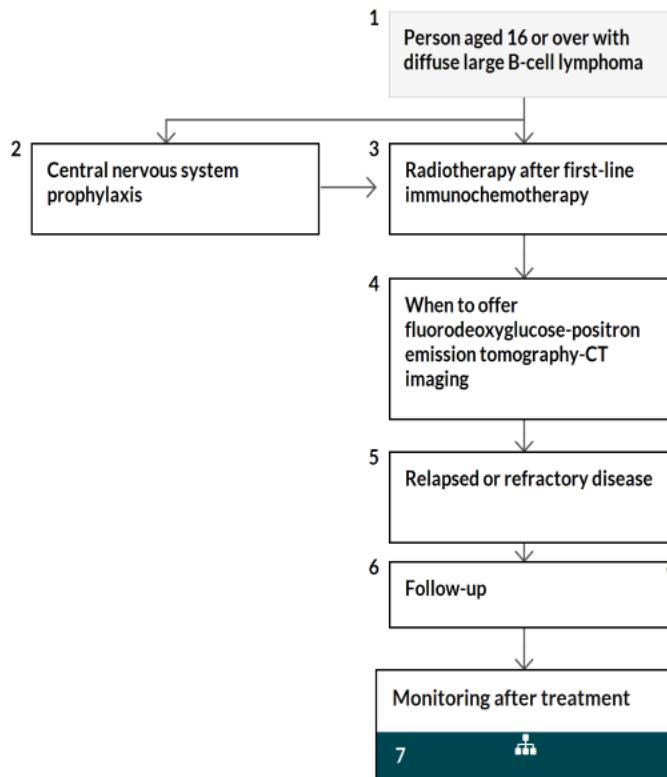
Bei Pat. ab dem 2. Rezidiv sollte immer die Möglichkeit einer Behandlung mit CAR-T-Zellen geprüft werden.

NCCN Stand: 30.03.2023 ([b-cell.pdf \(nccn.org\)](https://www.nccn.org))

“Optimal management for patients who are not candidates for transplant are not established and therefore, clinical trial is preferred for these patients. Standard options include gemcitabine-based regimens with or without rituximab, bendamustine with or without rituximab, and polatuzumab vedotin (monotherapy or in combination with bendamustine ± rituximab) are appropriate chemoimmunotherapy treatment options for relapsed/refractory disease in patients who are not candidates for transplant. Other appropriate non-chemotherapy options for transplant ineligible patients include lenalidomide (with or without rituximab) and ibrutinib (particularly for patients with non-GCB DLBCL) or tafasitamab (anti-CD19 monoclonal antibody)..”

SECOND-LINE THERAPY^{d,i,j} (no intention to proceed to transplant)	
Preferred regimens (in alphabetical order)	
<ul style="list-style-type: none">• Anti-CD19 CAR T-cell therapy^r<ul style="list-style-type: none">▶ Lisocabtagene maraleucel• Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab^{k,l}• Tafasitamab-cxix^m + lenalidomide	
Other recommended regimens (in alphabetical order)	
<ul style="list-style-type: none">• CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab• DA-EPOCH ± rituximab• GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab• GemOx ± rituximab• Rituximab	
Useful in certain circumstances	
<ul style="list-style-type: none">• Brentuximab vedotin for CD30+ diseaseⁿ• Ibrutinib^{n,o} (non-germinal center B-cell-like [GCB] DLBCL)• Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)	

Nice Guidelines – Stand: 24. Februar 2021 (Treating diffuse large B-cell lymphoma - NICE Pathways)



Point 5: Relapsed or refractory disease:

Offer salvage therapy with multi-agent immunochemotherapy to people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are fit enough to tolerate intensive therapy: explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

Polatuzumab vedotin The following recommendations are from NICE technology appraisal guidance on polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in adults who cannot have a haematopoietic stem cell transplant. It is recommended only if the company provides polatuzumab vedotin according to the commercial arrangement

Uptodate – Stand 17. Januar 2023 (Uptodate)

MEDICALLY UNFIT, BUT NOT FRAIL

For patients who are medically-unfit but not frail, treatment of relapsed or refractory DLBCL must be individualized, as this category includes patients with a wide range of general fitness, comorbid conditions, and performance status. Factors to consider include whether this is the first relapse versus a second or later relapse, prior treatments, toxicity, availability, clinician experience, and patient preferences.

Second or later relapse

The goals of management in this setting are to relieve symptoms, prolong survival, and control the disease, while limiting treatment-related toxicity. Cure is not a realistic goal for most patients and the likelihood of a robust and prolonged response generally decreases with successive relapses. We encourage participation in a clinical trial.

Polatuzumab/bendamustine/rituximab — Polatuzumab vedotin (pola) is an anti-CD79b antibody-drug conjugate that is approved for administration with bendamustine and rituximab. However, bendamustine may be avoided in patients who received prior bendamustine, those with baseline cytopenias, and those who may later receive CAR-T cell therapy.

- *Administration – Pola is given by intravenous infusion (1.8 mg/kg over 90 minutes) every 21 days for six cycles, in combination with bendamustine and rituximab [19]. If the previous infusion is tolerated, subsequent infusions may be administered over 30 minutes. Dose reduction of bendamustine or growth factor support may be needed.*
- *Toxicity – Grade ≥3 AEs occurred in two-thirds of patients (mostly cytopenias and infections) and were fatal in 7 percent [20]. Prescribing information includes warnings for peripheral neuropathy, infusion reactions, myelosuppression, serious and opportunistic infections, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), tumor lysis syndrome, hepatotoxicity, and fetal toxicity [19].*
- *Outcomes – A trial that randomly assigned 80 transplant-ineligible patients to bendamustine plus rituximab (BR) versus BR plus pola (PBR) reported that PBR achieved superior outcomes but was associated with more grade ≥3 cytopenias and neuropathy (generally grade ≤2 and reversible) [20]. Outcomes with PBR included superior rates of CR (40 versus 18 percent, respectively), median PFS (10 versus 4 months), and median OS (12 versus 5 months).*
In another study, pola plus rituximab (without bendamustine) was administered as bridging therapy to 41 patients who were to receive CAR-T cell; half of patients successfully underwent CAR-T cell treatment and six-month OS was 78 percent [21].
Pola is approved by the US FDA in combination with bendamustine and rituximab for r/r DLBCL, after ≥2 prior therapies [19].

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es gibt keine weiteren direkten Head-to-Head Daten und auch keine Metaanalyse.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der eingereichten Studie wurde in einer kleinen Kohorte die Behandlung von POLIVY in Kombination mit Bendamustin und Rituximab im Vergleich zur Behandlung von Bendamustin und Rituximab untersucht. In Bezug auf complete response rate konnte eine Überlegenheit in der Kombination mit POLIVY gezeigt werden. Auch das Sicherheitsprofil ist in etwa vergleichbar.

Es muss allerdings auch in Betracht gezogen werden, dass die Studienpopulation sehr klein und die Studie nur explorativ ausgerichtet ist.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Dosierung laut Fachinformation:

1 Durchstechflasche enthält 30 mg (38 mg für die Überfüllmenge) oder 140 mg (150 mg für die Überfüllmenge) Polatuzumab vedotin. Nach der Rekonstitution enthält das Polivy Konzentrat 20 mg/ml Polatuzumab vedotin.

Die empfohlene Dosis von Polivy beträgt 1,8 mg/kg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für 6 Zyklen. Polivy, Bendamustin und Rituximab können an Tag 1 eines jeden Zyklus in beliebiger Reihenfolge verabreicht werden. Wird Bendamustin mit Polivy angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Bendamustin 90 mg/m²/Tag an Tag 1 und Tag 2 eines jeden Zyklus und die empfohlene Dosis von Rituximab 375 mg/m² an Tag 1 eines jeden Zyklus.

Mit den beiden Dosierungen ist eine individuelle Einstellung der Patienten möglich ohne zu hohen Verwurf der Dosen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (22/03/2023)

The main study showed that Polivy is effective at treating patients whose disease was not responding to previous treatment or had returned and who could not have a transplant. Although the study in-

cluded a limited number of patients and more data are needed to confirm the results, the European Medicines Agency considered that Polivy meets an unmet medical need.

Serious side effects can occur; however, these are manageable if appropriate measures are in place. The Agency therefore decided that Polivy's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU.

Polivy has been given a 'conditional authorisation'. This means that there is more evidence to come about the medicine, which the company is required to provide. Every year, the Agency will review any new information that becomes available and this overview will be updated as necessary.

FDA (06/10/2019)

The efficacy and safety results from clinical trial GO29365 (NCT02257567) demonstrate substantial evidence of effectiveness and an acceptable benefit-risk profile for polatuzumab vedotin-piiq, in combination with bendamustine and rituximab product, for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, after at least two prior therapies.

All review teams recommend approval.

Accelerated approval is recommended because the efficacy was established based on a response rate endpoint. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

Benefit/Risk: Pola + BR has an overall favorable benefit/risk in patients with relapsed or refractory DLBCL after at least 2 prior lines of therapy. There were too few patients with one prior line (11 in the pola+BR arm) to inform benefit/risk.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG (15. Mai 2020)

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

GB-A (07. August 2020)

Polatuzumab Vedotin (Polivy®) ist zugelassen in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. Die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie GO29365. Hierbei handelt es sich um eine noch laufende multizentrische, offene Phase-Ib/II-Studie. Die Studie besteht aus zwei aufeinanderfolgenden Phasen, die getrennt nach Kohorten von Personen mit R/R FL- und R/R DLBCL-Histologien durchgeführt wurde. Von Relevanz für die Nutzenbewertung ist die Phasell-Studie mit dem randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) sowie der nicht-vergleichende Studienarm G (Pola+BR) in der Kohorte R/R DLBCL, welcher zu einem späteren Zeitpunkt in die Studie GO29365 (mit Protokollversion 5.0, vom 16.11.2017) hinzugefügt wurde. Während die Patienten und Patientinnen in den Studienarmen C und D eine nicht-zulassungskonforme liquide Formulierung (100 mg/10 ml [v0.1]) von Polatuzumab Vedotin erhielten, bekamen Patienten und Patientinnen im Studienarm G die gemäß Fachinformation zugelassene lyophilisierte Formulierung (140 mg/Durchstechflasche [v1.0]).

NICE (23. September 2020)

There is no standard treatment for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in people who cannot have a haematopoietic stem cell transplant. They could be offered rituximab with bendamustine, although this is not standard care in the NHS. Clinical evidence shows that people having polatuzumab vedotin plus rituximab and bendamustine have more time before their disease gets worse than people having rituximab and bendamustine alone. It also suggests that they live longer.

Polatuzumab vedotin plus rituximab and bendamustine is considered to be a life-extending treatment at the end of life. The cost-effectiveness estimates are within the range that NICE considers an acceptable use of NHS resources. Therefore, polatuzumab vedotin plus rituximab and bendamustine is recommended.

SMC (07. September 2020)

polatuzumab vedotin (Polivy®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment.

Indication under review: in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for haematoopoietic stem cell transplant.

In a phase Ib/II study polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab significantly increased complete response rate compared to bendamustine and rituximab alone.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

NCPE (16. Februar 2021)

Following assessment of the Applicant's submission, the NCPE recommends that polatuzumab vedotin (Polivy®) be considered for reimbursement if cost effectiveness can be improved relative to existing treatments.

What recommendation has the NCPE made to the HSE?

We have recommended that the HSE should consider funding polatuzumab vedotin if its cost effectiveness (value for money) can be improved. We recommend that the HSE consider providing this medicine if the HSE can agree a suitable price reduction with the pharmaceutical company. The HSE will consider our recommendation and make the final decision about reimbursement (funding). When making the funding decision, the HSE will also consider the additional criteria outlined in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013.

Why did we make this recommendation?

After reviewing the data presented by the pharmaceutical company, we concluded that polatuzumab vedotin (used in combination with bendamustine and rituximab) may work as well or better than other ways to manage this condition. However, the price of the medicine is too high compared with other ways to manage this condition, and we believe that the medicine is not value for money.

The HSE considers a number of factors along with our recommendation when deciding whether to provide this medicine. These factors are listed in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013.

HAS (15. October 2020)

la Commission considère que POLIVY (polatuzumab vedotin) en association à la bendamustine et au rituximab n'a pas de place dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, au regard des alternatives et dans l'attente d'éventuelles données issues du futur développement clinique.

Australien – NPS Medicinewise (22. October 2020)

Diffuse large B-cell lymphoma is the most common type of non-Hodgkin lymphoma. It can be treated with a combination of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone, but up to 40% of patients relapse or do not respond. They may then be considered for a stem cell transplant.

For patients who are unable to have a transplant, polatuzumab vedotin adds to the options for treatment, such as gemcitabine, rituximab and bendamustine.

There are limited data about the effect of liver or kidney disease on the pharmacokinetics of polatuzumab vedotin.

There is also limited information about the effectiveness of polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. The main study of patients who were ineligible for a transplant was an open-label, phase II trial of 80 people.

Adding polatuzumab vedotin reduced the risk of death. Median overall survival was 12.4 months compared with 4.7 months for bendamustine and rituximab.

As CD79b is not limited to cancer cells, adding polatuzumab vedotin to bendamustine and rituximab increases toxicity. Myelosuppression is very common and may require treatment to be reduced or stopped. Patients can develop febrile neutropenia, and infections, such as pneumonia, are very common. These infections may be fatal. Peripheral neuropathy is a frequent adverse effect possibly be-

cause of the action of unconjugated MMAE in the circulation. This can be another reason to reduce or stop treatment.

Kanada - INESSS (Mai 2021)

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire PolivyMC sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou récidivant, chez les patients inadmissibles à la greffe, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

EuNetHTA (13. Februar 2020)

This assessment addresses the comparison of polatuzumab + BR versus various comparators in previously treated adult patients with R/R DLBCL who are not candidates for haematopoietic SCT (ap-proved therapeutic indication). The project plan defined two PICOs for the assessment, one covering patients after failure of first-line therapy and one covering patients after failure of two or more therapies. In addition, it was planned to consider the comparison of polatuzumab + BR versus BR in the overall R/R DLBCL patient population of study GO29365, irrespective of the number of failed therapies. PTJA06 - Polatuzumab vedotin for relapsed/refractory DLBCL

The MAH did not submit a dossier according to the scope defined in the project plan. In consequence, the data set for the assessment of PICO 1a and PICO 1b is incomplete. Importantly, no data on adverse events are available for the patient populations defined in the PICOs. A full assessment of polatuzumab + BR is therefore not possible in these populations.

For the assessment of PICO 1a, PICO 1b, and the entire R/R DLBCL population, data were only available for the comparison of polatuzumab + BR versus BR (Phase Ib/II study GO29365). An indirect comparison with other comparators specified in the project plan via a common comparator (intermediate comparator) was not feasible. The unanchored MAICs submitted by the MAH were not considered informative. There was thus no relevant evidence available for the other possible comparators specified in the project plan.

Medizinischer Bedarf

Lymphome.de – Stand 26. März 2023 ([DLBCL](#))

Rezidivtherapie

Die Therapie eines Rückfalls (= Rezidiv) hängt vom Alter und dem körperlichen Allgemeinzustand des Patienten bzw. der Patientin ab und davon, wie lange die krankheitsfreie Zeit angehalten hat (= Dauer der Remission). Am schwierigsten sind diffus großzellige B-Zell-Lymphome zu behandeln, die trotz einer konsequenten Erstlinientherapie größer werden (= primär progrediente DLBCL oder auch primär refraktäre DLBCLs) oder nur sechs bis zwölf Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie in Remission bleiben. Die Behandlung des rezidivierten DLBCL ist eine individuelle Entscheidung, die in Abhängigkeit von der Erkrankung und von Eigenschaften der erkrankten Person viele Optionen umfasst und durch hämato-onkologische Ärztinnen und Ärzte mit grosser Erfahrung in der Behandlung von rezidivierten und refraktären Lymphomen erfolgen sollte. Auch in der rezidivierten und refraktären Situation ist das Therapieziel häufig noch die Heilung von der Erkrankung. Prinzipiell entscheiden dies jedoch Erkrankte und Behandelnde gemeinsam nach Evaluierung aller Optionen.

Zum Zeitpunkt des Erstellens dieser Information ist das Standardvorgehen in der 2. Therapielinie bei Patientinnen und Patienten, die man außerhalb von Studien kurativ behandeln will, die Gabe einer nicht-kreuzresistenten Chemotherapie mit nachfolgender Konsolidierung durch eine autologe Stammzelltransplantation. Durch den wissenschaftlichen Fortschritt und die Weiterentwicklung der DLBCL-Therapie ist der Therapiealgorithmus gegenwärtig im Wandel und neuere nicht chemotherapiebasierte Therapieverfahren, wie die sogenannten CAR-T-Zellen (= genetisch veränderte eigene T-Zellen, siehe unten) drängen in frühere Behandlungslinien. Im Dezember 2021 erschienen die ersten Daten, dass eine CAR-T-Zelltherapie einer autologen Stammzelltransplantation bei einem Frührezidiv überlegen ist und daher zeitnah in die 2. Therapielinie vordringen wird. Der endgültige Einbau in den Therapiealgorithmus und die Zulassung sind aber bei Erstellen dieser Information noch nicht erfolgt. Nachfolgend werden daher die gängigen Therapieverfahren einzeln vorgestellt.

Nicht-kurative Salvage-Therapien

Von einem DLBCL-Rezidiv Betroffene, für die weder eine CAR-T-Zell-Therapie noch eine Stammzelltransplantation in Betracht kommt, können bei einem Rezidiv eine sogenannte Salvage-Therapie (engl. salvage = Rettung) erhalten. Das am häufigsten eingesetzte Schema ist Pola-BR (Polatuzumab-Vedotin, ein monoklonaler Antikörper gegen CD79b gekoppelt mit einem Spindelgift, plus Bendamustin-Rituximab) und/oder Tafasitamab (ein anti-CD19-Antikörper) plus Lenalidomid. Obwohl ein direkter Vergleich dieser Therapieformen bisher nicht vorliegt, erzielen Tafasitamab/Lenalidomid und Polatuzumab-BR bessere Langzeitdaten, als das früher häufig eingesetzte GemOx-Schema (eine Kombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin). Bei Versagen dieser Therapien können erneut rezidivierende Patientinnen und Patienten entweder im Rahmen einer prospektiven Studie mit neuen Medikamenten behandeln werden oder sie erhalten eine palliative Therapie mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Symptome zu reduzieren.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Da die Behandlung von rezidiven/refraktärem DLBCL sehr abhängig von dem körperlichen Zustand ist und die Optionen recht begrenzt sind, würde eine neue Therapie, die das Überleben der Patienten verlängern würde die Therapieoptionen erweitern.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

zu Preisen von:

	FAP	PP
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche mit 30 mg Polatuzumab vedotin	Fr. 2'139.89	Fr. 2'408.40
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche mit 140 mg Polatuzumab vedotin	Fr. 9'986.16	Fr. 10'481.80

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30. April 2026

„Rezidiviertem oder refraktärem diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) in Kombination mit Rituximab und Bendamustin 21276.01

(mit Preismodell)

Nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorheriger Konsultation des Vertrauensarztes.

Eine Kostengutsprache hat den entsprechenden Indikationscode (21276.01) zu enthalten.

POLIVY ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) indiziert, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Die Behandlung mit POLIVY wird vergütet bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt.

Für POLIVY und Rituximab bestehen Preismodelle. Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin, für jede bezogene Packung POLIVY einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt.

Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll zeitnah zur Verabreichung erfolgen. Ohne Rückerstattungen sind POLIVY und Rituximab in dieser Kombination nicht wirtschaftlich.

Eine Vergütung von POLIVY kann nur mit einem Rituximab Kombinationspartner erfolgen, dessen Limitation die Kombinationstherapie (POLIVY und Rituximab und Bendamustin) zur Therapie des DLBCL explizit aufführt. Hingegen erfolgt eine Vergütung der Kombination, wenn bei Präparaten mit dem Wirkstoff Bendamustin die Kombination mit POLIVY und Rituximab in deren Limitierung nicht explizit aufgeführt ist.

Folgender Indikationscode ist zu übermitteln: 21276.01",

- mit folgenden Auflagen:

- Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich dem BAG jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende April des darauffolgenden Jahres die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer und Indikation, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle zu melden.
- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 und 2.3.6 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (6 Monate vor Ablauf) ein vollständiges Neuaufnahmegeresuch für die weitere Listung von POLIVY einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegeresuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
- 18 Monate nach befristeter Aufnahme von POLIVY in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von POLIVY basierend auf dem APV und dem TQV zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 18 Monate nach befristeter Aufnahme von POLIVY in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und die Berechnung der wirtschaftlichen Preise vorzulegen. Liegt der mittels APV und TQV ermittelte wirtschaftliche Preis 18 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuellen wirtschaftlichen Preis gemäss dieser Verfügung, so ist der wirtschaftliche Preis auf den neu ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken und die Höhe der Rückerstattung entsprechend anzupassen. Bei gesenktem APV ist der FAP entsprechend anzupassen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. April 2026.