

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

*Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für
eine Stammzelltransplantation in Frage kommen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	12
4.2.1 Fragestellung.....	12
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	13
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	13
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	14
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	14
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	15
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA.....	16
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	17
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	17
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	18
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	18
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	19
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	22
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	23
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	23
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	24
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	27
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	29
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	29
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA.....	30
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	32
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	40
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	40
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT.....	41
4.3.1.3.2 Komplette Remission (PET-CT, IRC) – RCT.....	47

4.3.1.3.3	Neuropathie (TINAS) – RCT	50
4.3.1.3.4	Verträglichkeit – RCT	54
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	67
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	69
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	70
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	70
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	70
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	70
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	71
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	75
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	76
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	76
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	78
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	78
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	79
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	79
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	80
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	80
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	81
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	81
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	81
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	86
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	86
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	86
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	86
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	86
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	87
4.6	Referenzliste.....	88
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		91
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		93

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	94
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	95
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	96
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-9: Mediane Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	44
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Kompletter Remission.....	47
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Komplette Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Komplette Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Neuropathie (TINAS)	50
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neuropathie (TINAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-20: TINAS Gesamtscore – Rücklaufquoten und Mittelwert.....	51
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Verträglichkeit	54
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit – GO29365.....	57
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Spezifische Verträglichkeit – GO29365.....	60
Tabelle 4-25 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen.....	68
Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	69
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	71
Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	71
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	72
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	72
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	73
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	75
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	76
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	79
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	80
Tabelle 4-38: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domänen Mortalität und Morbidität.....	82
Tabelle 4-39: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domäne Verträglichkeit.....	84
Tabelle 4-40: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	86
Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik <Studienbezeichnung>	97
Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	100
Tabelle 4-43 (Anhang): Verzerrungspotential Verträglichkeitsendpunkte	108

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: GO29365 Studiendesign der Phase II	37
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 30. April 2018	45
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 11. Oktober 2018.....	46
Abbildung 4: TINAS Mittelwerte für Woche 1-20, PRA und End of Treatment (EoT)	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug Antibody
ADC	Antibody Drug Conjugate
AESI	Adverse Events of Special Interest
ARR	Absolute Risikoreduktion
BG	Bendamustin, Obinutuzumab
BR	Bendamustin, Rituximab
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
DILI	Drug-Induced Liver Injury
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EoT	End of Treatment
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluorodeoxyglukose
FL	Follikuläres Lymphom
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HR	Hazard Ratio
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
IRR	Infusion-Related Reactions
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös

KI	Konfidenzintervall
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMAE	Monomethyl Auristatin E
MTC	Mixed Treatment Comparison
NALT	Next Anti-Lymphoma Treatment
NCI – CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Not Evaluable
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PET	Positronen-Emissionstomographie
Pola	Polatuzumab Vedotin
PRA	Primary Response Assessment
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes Relatives Risiko
R/R	Rezidivierend / Refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
TINAS	Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale
TNS	Total Neuropathy Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Mit Polatuzumab Vedotin steht erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) ein Arzneimittel zur Verfügung, für das in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) eine signifikante und bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen wurde. Das mediane Gesamtüberleben wird auf mehr als das 2,5-fache verlängert (von 4,7 auf 12,4 Monaten). Die Verträglichkeit von Pola+BR ist bei Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) und einer längeren Behandlungszeit insgesamt nicht nachteilig. Der Nachweis basiert auf dem randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D der Zulassungsstudie GO29365.

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1).

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen hat Pola+BR bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen, im Vergleich zur Kombinationsbehandlung mit BR im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Datenquellen

Diese Fragestellung wird basierend auf dem randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D der Studie GO29365 beantwortet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Daher erfolgt die Bestimmung des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudie GO29365.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand des Studienprotokolls und des Studienberichts nach den Vorgaben der Verfahrensordnung (2). Die Studie GO29365 erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Pola+BR zeigt bei R/R DLBCL-Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, gegenüber der Vergleichstherapie

- eine signifikante und bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- einen signifikant höheren Anteil Patienten mit einer kompletten Remission und

- eine Verträglichkeit, die bei Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) und einer längeren Behandlungszeit insgesamt nicht nachteilig ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel, für das in einem randomisiert, kontrollierten Vergleich eine signifikante und bedeutsame Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 4,7 auf 12,4 Monate nachgewiesen wurde. Die Verträglichkeit von Pola+BR ist bei der Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) und einer längeren Behandlungszeit insgesamt nicht nachteilig. In der Gesamtschau ergibt sich für Pola+BR bei erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Welchen Zusatznutzen hat Pola+BR bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zur Kombinationsbehandlung mit BR im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Diese Fragestellung wird basierend auf dem randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D der Studie GO29365 beantwortet (siehe 4.3.1.2.1).

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Pola+BR gemäß den Angaben der Fachinformation (3).

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist die kombinierte Chemoimmuntherapie BR. BR ist eine adäquate Standardtherapie.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Gesamtüberleben (Mortalität)
- Komplette Remission (Morbidität)
- Neuropathie (TINAS) (Morbidität)
- Verträglichkeit

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nicht zutreffend.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und – ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei

der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht zutreffend.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Methodik entspricht dem oben beschriebenen Vorgehen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für randomisierte kontrollierte Studien.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der Studie GO29365 zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demografische Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Ethnie
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - ECOG Performance Status
 - Primärer Grund für Ablehnung SZT
 - Internationaler Prognostischer Index (IPI)
 - Vorherige Anti-Lymphom-Behandlung nach Linien
 - Refraktär auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung
 - Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung

Patientenrelevante Endpunkte

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Gesamtüberleben (Mortalität)
- Komplette Remission (Morbidität)
- Neuropathie (TINAS) (Morbidität)
- Verträglichkeit

Die Beschreibung der Operationalisierung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte erfolgt in den jeweiligen Unterkapiteln von Kapitel 4.3.1.3.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf den Patienten des randomisiert, kontrollierten Vergleichs der Studienarme C und D der Studie GO29365, die nach dem ITT-Prinzip („as randomized“) ausgewertet wurden. Die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf der Safety-Population. Für diese Auswertungen wurden die Patienten derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten („as treated“). Sobald Patienten mindestens eine Dosis Polatuzumab Vedotin erhielten, wurden sie dem Pola+BR-Arm zugeordnet, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. Die jeweils verwendete Analysepopulation ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert. Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch der bei der Randomisierung verwendete Stratifikationsfaktor „Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie“ (Duration of response to prior therapy) in das Modell einbezogen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil geringe Ereignisraten vorliegen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicher zu stellen.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Im Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurde neben dem Behandlungsarm auch der bei der Randomisierung verwendete Stratifikationsfaktor berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die Hazard Ratio (HR) und das zugehörige 95 % KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen log-rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS® mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 %-Quantil und das 50 %-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95% KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße [Absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)] und die zugehörigen 95 % KI berechnet und dargestellt (4). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem relativen Risiko. Der p-Wert des Wald-Tests wurde für das relative Risiko angegeben. Um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen, wurden im Fall von relativen Risiken > 1 und statistisch signifikanten Ergebnissen zusätzlich noch reversierte relative Risiken (rRR) dargestellt. Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert ermittelt. Für die Analyse von binären Endpunkten wurde zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch der bei der Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor „Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie“ (Duration of response to prior therapy) in das Modell einbezogen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS® und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Die Analyse des patientenberichteten Endpunktes Neuropathie (TINAS) wurde anhand des Gesamtscore über alle elf Items des TINAS-Fragebogen durchgeführt. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte während der Behandlungsphase und den ersten zwei Monaten der Nachbeobachtung in wöchentlichen Abständen, danach in monatlichen Abständen für weitere zehn Monate. Im Dossier werden die Zeitpunkte Woche 1 bis Woche 20, das Primary Response Assessment (PRA) sowie Ende der Behandlung aufgeführt. Der dargestellte arithmetische Mittelwert zu jedem dieser Zeitpunkte bezieht sich auf alle Patienten, für die der jeweilige Gesamtscore berechenbar war, d.h., wie im Protokoll spezifiziert, mindestens die Hälfte der Items ausgefüllt waren.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit der oben beschriebenen TTE-Analyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Die Inzidenzen für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse (UE) nach Schweregrad können sich von jenen des klinischen Prüfungsberichts (CSR, Clinical Study Report) bzw. des Berichts des FDA (Food and Drug Administration) 90-Day-Safety-Updates unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereкатегorie verwendet wird. Für die reinen Inzidenzen wird demgegenüber ein UE nur in der schwersten Kategorie gezählt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Ef4.2.5fekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 0 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GO29365 ^a	ja	ja	laufend	Datenschnitte: • 03. Mai 2017 • 30. April 2018 • 11. Oktober 2018 • 15. März 2019 Die Studie ist fortlaufend.	• C: Pola+BR • D: BR
a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D (siehe 4.3.1.2.1).					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.01.2020

Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf dem randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D der Studie GO29365 (siehe 4.3.1.2.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GO29365 ^e	ja	ja	nein	ja (5)	ja (6–8)	ja (9)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA. e: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D (siehe 4.3.1.2.1).						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GO29365 ^a	RCT offen, multizentrisch, parallel	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Pola+BR (n= 40) BR (n= 40)	<u>Behandlung:</u> 6 Zyklen im Abstand von 21 Tagen <u>Nachbeobachtung:</u> Mindestens 2 Jahre Follow-up ab der Abschlussvisite <u>Ende der Studie:</u> Zeitpunkt, an dem jeder Patient entweder das Follow-Up beendet oder die Studie abgebrochen hat (Studie ist fortlaufend)	Ort Australien (2), Kanada (2), Tschechien (3), Spanien (3), Frankreich (5), Großbritannien (2), Ungarn (2), Italien (3), Korea (2), Türkei (4), USA (7) Zeitraum <u>Einschluss des ersten Patienten:</u> 15. Oktober 2014 <u>Datenschnitte:</u> • 03. Mai 2017 (PRA^b) • 30. April 2018^c (ein Jahr nach PRA) • 11. Oktober 2018 (FDA 90-Day-Safety-Update) • 15. März 2019	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Komplette Remission <u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben • Neuropathie (TINAS) • Verträglichkeit
a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D. b: PRA, Primary Response Assessment (6–8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder letzter Gabe der Studienmedikation) c: Der CSR basiert auf dem Datenschnitt vom 30. April 2018.						

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pola+BR	BR	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
GO29365 ^a	Zyklus1 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m ²) i.v. <u>Tag 2</u> Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) i.v. Bendamustin (90 mg/m ²) i.v. <u>Tag 3</u> Bendamustin (90 mg/m ²) i.v. Zyklen 2 – 6 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m ²) i.v. Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) i.v. Bendamustin (90 mg/m ²) i.v. <u>Tag2</u> Bendamustin (90 mg/m ²) i.v.	Zyklus1 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m ²) i.v. <u>Tag 2</u> Bendamustin (90 mg/m ²) i.v. <u>Tag 3</u> Bendamustin (90 mg/m ²) i.v. Zyklen 2 – 6 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m ²) i.v. Bendamustin (90 mg/m ²) i.v. <u>Tag2</u> Bendamustin (90 mg/m ²) i.v.	Von Studienbeginn bis 6 Monate nach Ende der Studienbehandlung Infektions-Prophylaxe ^b Zyklen 1 – 6 Gabe von G-CSF ^c zur Neutropenie-Prophylaxe Bedarfsabhängig Tumorlyse-Prophylaxe
a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D. b: anti-viral und anti-pneumocystis c: G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor			

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	GO29365 ^a	
Gruppe	Pola+BR	BR
N	40	40
Alter in Jahren Median (min-max)	67,0 (33-86)	71,0 (30-84)
Geschlecht [n (%)] Männlich Weiblich	28 (70,0) 12 (30,0)	25 (62,5) 15 (37,5)
Ethnie [n (%)] Weiß Andere	26 (65,0) 14 (35,0)	31 (77,5) 9 (22,5)
ECOG Performance Status zu Baseline [n (%)] 0 – 1 2 Unbekannt	33 (82,5) 6 (15,0) 1 (2,5)	31 (77,5) 8 (20,0) 1 (2,5)
Primärer Grund für Nicht-Durchführung SZT [n (%)] Alter Komorbiditäten R/R nach SZT Refraktär auf Salvage-Therapie Patient lehnt SZT ab Performancesstatus Sonstige	13 (32,5) 1 (2,5) 10 (25,0) 12 (30,0) 2 (5,0) 0 2 (5,0)	19 (47,5) 1 (2,5) 6 (15,0) 9 (22,5) 2 (5,0) 2 (5,0) 1 (2,5)
IPI [n (%)] zu Studieneinschluss 0-1 2 3 4-5	9 (22,5) 9 (22,5) 13 (32,5) 9 (22,5)	3 (7,5) 8 (20,0) 12 (30,0) 17 (42,5)
Vorherige Anti-Lymphom-Behandlung nach Linien [n (%)] 1 2 ≥3	11 (27,5) 11 (27,5) 18 (45,0)	12 (30,0) 9 (22,5) 19 (47,5)
Refraktär auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung [n (%)] ja nein	30 (75,0) 10 (25,0)	34 (85,0) 6 (15,0)
Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung [n (%)] ≤12 Monate >12 Monate	32 (80,0) 8 (20,0)	33 (82,5) 7 (17,5)
a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D. Quelle: (5)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie GO29365 ist eine laufende, multizentrische offene Phase Ib/II Studie mit Polatuzumab Vedotin plus BR (Pola+BR) oder plus Bendamustin und Obinutuzumab (Pola+BG) bei erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL oder R/R follikulärem Lymphom (FL). Für das Anwendungsgebiet R/R DLBCL ist der randomisierte, kontrollierte Vergleich der Studienarme C und D (Phase II) maßgeblich (siehe Abbildung 1, grau hinterlegt).

Die Studienpopulation ist im Wesentlichen homogen. Es bestehen geringe Unterschiede hinsichtlich des medianen Alters, des Grundes der Nicht-Durchführung einer SZT, der Verteilung auf die einzelnen IPI-Risikogruppen und der Refraktärität auf die letzte Anti-Lymphombehandlung. Diese Unterschiede besitzen im Kontext des R/R DLBCL keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Prognose des Patienten.

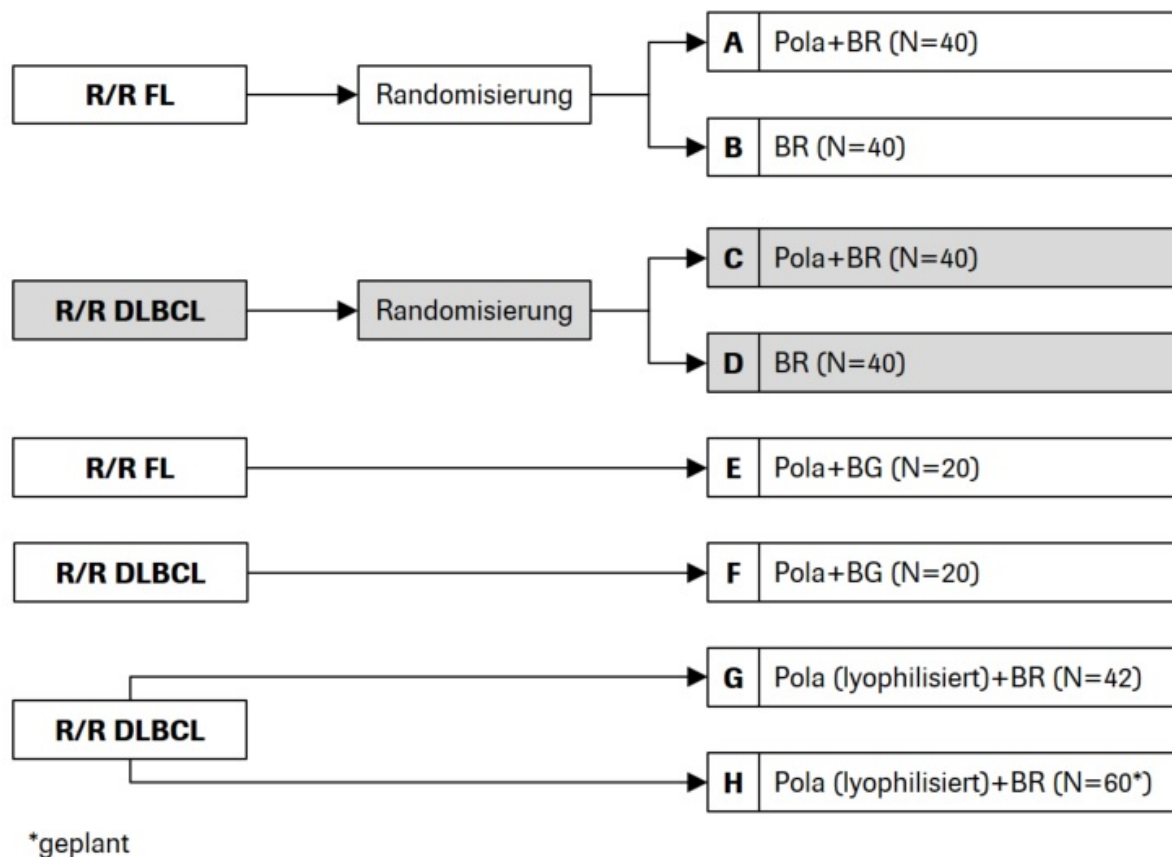


Abbildung 1: GO29365 Studiendesign der Phase II

In den Studienarmen A – F wird eine liquide Formulierung von Polatuzumab Vedotin verwendet. In den Studienarmen G und H, welche identische Einschlusskriterien besitzen, wird die finale lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin untersucht [siehe Abbildung 1, (5, 10)]. Für die Studienarme G und H, ist nach deren Finalisierung eine gepoolte Analyse geplant (10). Die weitere Beschreibung der Studie GO29365 und die Darstellung des Zusatznutzens von Pola+BR im Vergleich zu BR basiert auf dem randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D. Die vorliegenden Ergebnisse aus Studienarm G werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 eingeordnet.

Fragestellung

Die Studie GO29365 untersucht im randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D, ob Pola+BR bei erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, wirksamer ist als eine Behandlung mit BR.

Population

In GO29365 wurden Patienten mit R/R DLBCL eingeschlossen, die älter als 18 Jahre waren und zu Studienbeginn einen ECOG-Performance Status von 0, 1 oder 2 aufwiesen. Die Patienten durften für eine SZT nicht in Frage kommen und mussten mindestens eine Therapie

für DLBCL erhalten haben, auf die sie refraktär waren oder ein Rezidiv erlitten hatten. Refraktär ist definiert als Progression oder fehlendes Ansprechen innerhalb von weniger als sechs Monaten nach Beginn der vorherigen DLBCL-Therapie. Rezidiert ist definiert als ein Wiederauftreten der Erkrankung (nach initialem Ansprechen) nach mehr als sechs Monaten nach Beginn der vorherigen DLBCL-Therapie.

Intervention

In GO29365 erhielten die Patienten im Studienarm C Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) in Kombination mit Bendamustin (90 mg/m²) und Rituximab (375 mg/m²) für sechs Zyklen im Abstand von 21 Tagen (siehe Tabelle 4-7). Die mediane Behandlungsdauer liegt bei 3,2 Monaten (siehe Tabelle 4-9)

Vergleichstherapie

In GO29365 erhielten die Patienten im Kontroll-Arm D eine Kombination aus Bendamustin (90 mg/m²) und Rituximab (375 mg/m²) für sechs Zyklen im Abstand von 21 Tagen (siehe Tabelle 4-7). Die mediane Behandlungsdauer liegt bei 1,4 Monaten (siehe Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Mediane Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	GO29365 ^a	
Gruppe	Pola+BR	BR
N ^b	39	39
Mediane Behandlungsdauer	3,2	1,4
Mediane Anzahl Zyklen	5	3
a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisierten Vergleich der Studienarme C und D.		
b: Die Werte beziehen sich auf die Safety-Population (siehe 4.3.1.3.4).		
Quelle: (5)		

Endpunkte

Der primäre Endpunkt von GO29365 ist die Komplette Remission (CR, Complete Remission), beurteilt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent Review Committee). Weitere relevante Endpunkte sind Gesamtüberleben (OS, overall survival), Neuropathie (TINAS) und Verträglichkeit. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Phase-II-Studie GO29365 nicht erhoben. Zusätzlich wurde in der Studie eine modifizierte Version des „Total Neuropathy Score Clinical Assessment“ (TNS) erhoben. Diese Erhebung diente der Verlaufskontrolle und wird im Protokoll nicht als Endpunkt definiert.

Datenerhebung

Die Studienvisiten (Zyklus 1: Tage 1–3, Zyklen 2–6: Tage 1 und 2) finden im Abstand von 21 Tagen statt. Die Abschlussvisite ist 30 Tage (± 5 Tage) nach Erhalt der letzten Gabe der Studienmedikation terminiert. Die primäre Remissionsbeurteilung (Primary Response Assessment, PRA) ist 6-8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der

Studienmedikation vorgesehen. Die Nachbeobachtung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, dem Tod, dem Zurückziehen der Einverständniserklärung oder der Initiierung einer neuen Therapie. Die Visiten der Nachbeobachtungsphase erfolgen in den ersten zwei Jahren im Abstand von drei Monaten (± 14 Tage) und danach im Abstand von sechs Monaten (± 14 Tage) bis zum Ende der Studie. Das Studienende ist als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens zwei Jahre nachbeobachtet wurden oder aus der Studie ausgeschieden sind.

Die Studie GO29365 umfasst drei Datenschnitte:

- Datenschnitt vom 3. Mai 2017: Dieser Datenschnitt erfolgte, wie im Protokoll festgelegt, nachdem für alle Patienten das PRA durchgeführt wurde (11. April 2017). An diesem präspezifizierten Zeitpunkt wurde die primäre Analyse für die Bestimmung des Tumoransprechens durchgeführt.
- Datenschnitt vom 30. April 2018: Dieser Datenschnitt erfasst die Ergebnisse ein Jahr nach PRA für jeden Patienten und wurde mit der Zulassungsbehörde (EMA, European Medicines Agency) vereinbart. Dieser Datenschnitt liegt dem Studienbericht der Studie GO29365 zugrunde (5). Die Aussagen zum Zusatznutzen für die Kategorien Mortalität und Morbidität basieren auf diesem Datenschnitt.
- Datenschnitt vom 11. Oktober 2018: Dieser Datenschnitt liegt dem behördlich geforderten 90-Day-Safety-Update für die FDA zugrunde (11). Die Aussagen zum Zusatznutzen für die Kategorie Verträglichkeit basieren auf diesem Datenschnitt. Zusätzlich werden mit diesem Datenschnitt ergänzend die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben berichtet.
- Datenschnitt vom 15. März 2019: Dieser Datenschnitt umfasst das PRA für alle in Studienarm G eingeschlossenen Patienten. Zusätzlich wurden partiell Daten für den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D ausgewertet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GO29365	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils von Polatuzumab Vedotin wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie GO29365 daher als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	Komplette Remission	Neuropathie (TINAS)		
GO29365	ja	ja	ja	nein	ja

Die Darstellung des Zusatznutzens von Pola+BR im Vergleich zu BR basiert auf dem randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D der Studie GO29365.

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung

eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
GO29365	Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund jedweder Ursache. Die Analysepopulation ist die ITT-Population der Studienarme C und D. Die Auswertung basiert auf den Datenschnitten vom 30. April 2018 und 11. Oktober 2018. Patienten, für die zum Zeitpunkt eines Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Nachbeobachtung erfolgt bis zum Ende der Studie. Das Studienende ist als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens zwei Jahre nachbeobachtet wurden oder aus der Studie ausgeschieden sind. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den nach dem präspezifizierten Faktor „Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie“ stratifizierten Analysen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29365	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist per se unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann auch in einer offenen Studie von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Alle weiteren Kriterien, die zu einer Verzerrung führen können, waren nicht erfüllt. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

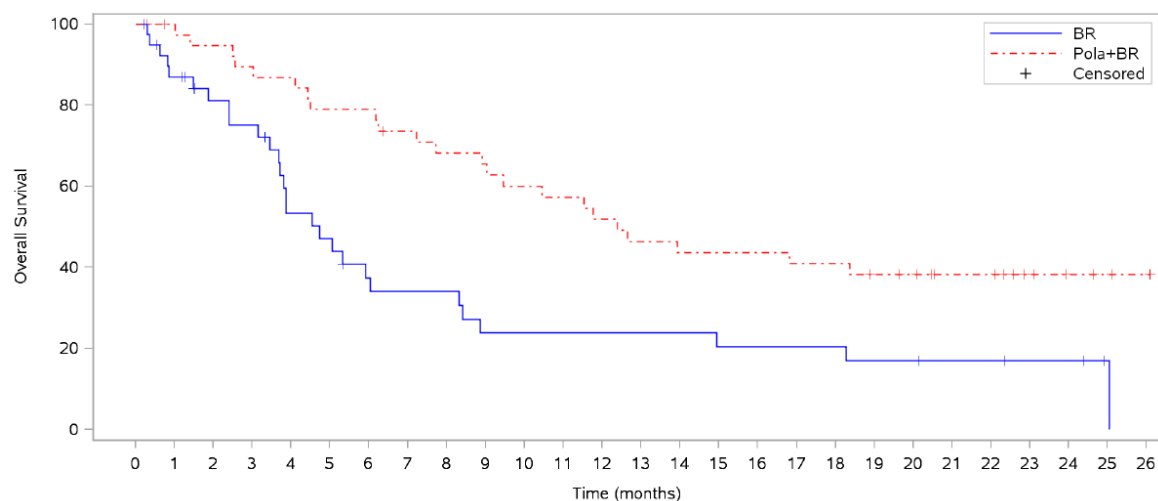
Gesamtüberleben						
Datenschnitt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 % KI]		HR [95 % KI]	p-Wert ^b
	Pola+BR	BR	Pola+BR	BR		
30. April 2018 ^a	23/40 (57,5)	28/40 (70)	12,4 [9,0; NE]	4,7 [3,7; 8,3]	0,42 [0,24; 0,75]	0,0023
11. Oktober 2018	24/40 (60)	28/40 (70)	12,4 [9,0; 28,0]	4,7 [3,7; 8,3]	0,40 [0,23; 0,70]	0,0011

a: Die Aussage zum Zusatznutzen für die Kategorie Mortalität basiert auf diesem Datenschnitt.
b: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
Abkürzungen: BR: Bendamustin + Rituximab; HR: Hazard Ratio Polatuzumab Vedotin + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: not evaluable
Quelle: (5, 12)

POPULATION: Intent-to-Treat Patients

ENDPOINT: Overall Survival

STUDY: GO29365



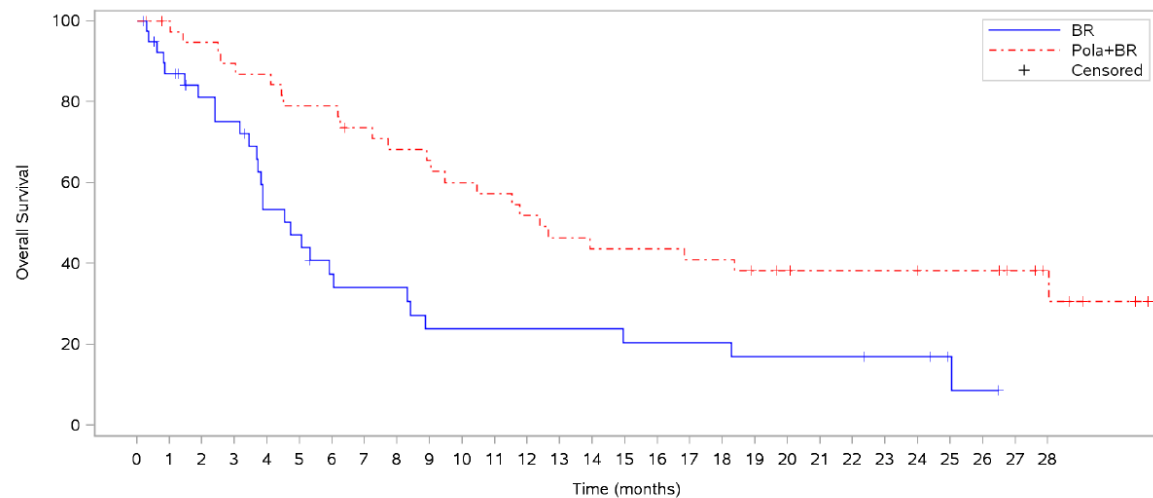
Patients at risk																										
BR	40	33	27	25	17	15	11	10	10	7	7	7	7	7	6	6	6	6	5	5	4	4	3	3	1	NE
Pola+BR	40	38	36	34	33	30	30	27	25	24	22	21	19	17	16	16	15	15	13	12	9	9	5	3	2	1

cut-off: 30Apr2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7898.pbe/g_km.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7898.pbe/i29365h.pbe/reports/g_km_OS_IT_30Apr2018_29365.pdf
17OCT2019 17:37

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 30. April 2018

POPULATION: Intent-to-Treat Patients
ENDPOINT: Overall Survival
STUDY: GO29365



Patients at risk		40	33	27	25	17	15	11	10	10	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	5	5	5	5	4	4	2	1	NE	NE
BR		40	38	36	34	33	30	30	27	25	24	22	21	19	17	16	16	16	15	15	13	12	11	11	11	10	10	10	8	5
Pola+BR		40	38	36	34	33	30	30	27	25	24	22	21	19	17	16	16	16	15	15	13	12	11	11	11	10	10	10	8	5
Patients censored																														
BR		0	2	6	6	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9	9	11	11	NE	NE
Pola+BR		0	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	5	6	6	6	7	7	7	9	12

cut-off: 110ct2018

cut-off: 11Oct2018

Program: /opt/BIOSAT/prod/cdpt7898.pbe/g_km.sas
 Output: /opt/BIOSAT/prod/cdpt7898.pbe/f29365q.pbe/reports/g_km_OS_IT_11Oct2018_29365.pdf
 04JUN2019 17:13

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 11. Oktober 2018

Pola+BR reduziert im Vergleich zu BR das Sterberisiko um 58 % und verlängert das mediane Gesamtüberleben auf mehr als das 2,5-fache (von 4,7 auf 12,4 Monate). Die Datenschnitte vom 11. Oktober 2018 und 15. März 2019 (13) bestätigen diese Ergebnisse. Das mediane Follow-up beim letzten Datenschnitt beträgt 30 Monate.

Pola+BR zeigt für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit BR.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Komplette Remission (PET-CT, IRC) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Kompletter Remission

Studie	Operationalisierung
GO29365	Der Endpunkt ist definiert als Anteil der Patienten mit einer CR zum PRA (primärer Endpunkt der Studie). Die Analysepopulation ist die ITT-Population der Studienarme C und D. Patienten, für die keine Bewertung des Ansprechens (aus jeglichem Grund) vorliegt, werden als Non-Responder gewertet. Die Bewertung der CR erfolgt durch ein im Hinblick auf die Behandlung verblindetes IRC auf Basis der modifizierten Lugano-Kriterien unter Berücksichtigung der Ergebnisse der PET-CT-Bildgebung (PET, Positronen-Emissionstomographie; CT, Computertomographie). Das IRC besteht aus zwei Radiologen und einem Onkologen und bewertet das Tumoransprechen für alle Patienten auf Basis der Ergebnisse von Bildgebung und ggf. Knochenmarksbiopsien. Die Bildgebung soll zum Screening, zur Zwischenbewertung des Tumoransprechens (zwischen Zyklus 3 Tag 15 und Zyklus 4 Tag 1) und zum PRA mittels PET-CT erfolgen, zu den späteren Zeitpunkten kann auch eine CT ohne PET genutzt werden. Eine CR auf CT-Basis liegt vor, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind: • Die für die Bewertung ausgewählten Lymphknoten/Läsionen müssen in der Längsachse $\leq 1,5$ cm sein und es darf keine extralymphatische Manifestation der Erkrankung vorliegen. • Es gibt keine Nicht-Zielläsion. • Vorhandene Organvergrößerungen haben sich auf Normalmaß zurückgebildet. • Es sind keine neuen Läsionen aufgetreten. • Das Knochenmark weist zytomorphologisch einen normalen Befund auf. Falls die Morphologie nicht beurteilbar ist, muss die immunhistochemische Analyse negativ sein. Eine CR auf PET-CT-Basis liegt vor, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind: • Die für die Bewertung ausgewählten Lymphknoten/Läsionen müssen in der Längsachse $\leq 1,5$ cm sein und es darf keine extralymphatische Manifestation der Erkrankung vorliegen. • Beurteilung der Nicht-Zielläsion: nicht zutreffend. • Beurteilung vorhandener Organvergrößerungen: nicht zutreffend. • Es sind keine neuen Läsionen aufgetreten. • Das Knochenmark weist keine Evidenz von FDG (Fluorodeoxyglukose)-aufnehmender Erkrankung und eine normale Zytomorphologie auf. Falls die Morphologie nicht beurteilbar ist, muss die immunhistochemische Analyse negativ sein. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den nach dem präspezifizierten Faktor „Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie“ stratifizierten Analysen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Komplette Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29365	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes Komplette Remission erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Bewertungsgremium (IRC) anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (modifizierte Lugano-Kriterien). Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplette Remission als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Komplette Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Komplette Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Komplette Remission (PET, IRC)						
Datenschnitt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] rRR ^a [95 % KI]	p-Wert ^b
	Pola+BR	BR				
30. April 2018	16/40 (40,0)	7/40 (17,5)	0,23 [0,03; 0,42]	3,19 [1,07; 9,52]	2,29 [1,06; 4,95] 0,44 [0,20; 0,95]	0,0360
a: Da bei diesem Endpunkt ein Relatives Risiko > 1 ein positives Signal darstellt, wird zur Erleichterung der Interpretation auch das reversierte Relative Risiko (rRR) dargestellt. b: Wald-Test Abkürzungen: BR: Bendamustin + Rituximab; HR: Hazard Ratio Polatuzumab Vedotin + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht bewertbar (not evaluable); RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes Relatives Risiko Quelle: (5, 12)						

Das Erreichen einer CR nach Ende der Therapie ist für Patienten mit R/R DLBCL ein primäres Therapieziel. Eine CR ist die Voraussetzung für eine Zeit ohne Therapie und der damit einhergehenden Belastung. Gleichzeitig bietet eine CR das Potential einer langfristigen Remission, gegebenenfalls unter Anwendung einer konsolidierenden Therapie. Die CR stellt deshalb einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Pola+BR erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine komplette Remission zu erreichen, um 129 % und erhöht den Anteil Patienten mit einer kompletten Remission um 22,5 Prozentpunkte.

Pola+BR zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit BR.

Des Weiteren befanden sich beim Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 im Pola+BR Arm 7 Patienten (17,5%) in einer anhaltenden kompletten Remission mit einer Dauer von mind. 20 Monaten (14).

4.3.1.3.3 Neuropathie (TINAS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Neuropathie (TINAS)

Studie	Operationalisierung
GO29365	Dieser Endpunkt basiert auf dem elektronisch erhobenen Patientenfragebogen „Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale“ (TINAS). Die Analysepopulation ist die ITT-Population der Studienarme C und D, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindet. Der verwendete TINAS-Fragebogen umfasst elf Items, welche die therapiebezogenen Symptome der Neuropathie abbilden. Die Skala reicht je Item von Null bis Zehn, wobei Null „Symptom ist nicht präsent“ und Zehn „schlimmstmögliche Ausprägung, die ein Patient sich vorstellen kann“ bedeutet. Der Fragebogen wird sowohl für die einzelnen Items als auch in Form eines Gesamtscores, der hier zur Operationalisierung des Endpunktes verwendet wird, ausgewertet (15). Der Gesamtscore wird anhand Durchschnittsbildung über die Items ermittelt, sofern der Patient mindestens sechs Items zum jeweiligen Zeitpunkt beantwortet hat. Die Erhebung des Fragebogens erfolgt während der Behandlungsphase und den ersten zwei Monaten der Nachbeobachtung in wöchentlichen Abständen, danach in monatlichen Abständen für weitere zehn Monate.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neuropathie (TINAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29365	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Neuropathie (TINAS) wird von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote kann eine Verzerrung

der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Neuropathie (TINAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: TINAS Gesamtscore – Rücklaufquoten und Mittelwert

Woche/ Zeitpunkt	Pola+BR			BR		
	unter Risiko N	Rücklauf- quote n/N (%)	Mittelwert	Patienten unter Risiko N	Rücklauf- quote n/N (%)	Mittelwert
Baseline	40	11/40 (27,5)	0,44	40	13/40 (32,5)	0,55
2	39	21/39 (53,8)	0,69	39	22/39 (56,4)	0,69
3	39	22/39 (56,4)	0,69	37	24/37 (64,9)	0,73
4	39	19/39 (48,7)	0,68	35	18/35 (51,4)	0,42
5	37	24/37 (64,9)	0,78	32	17/32 (53,1)	0,61
6	37	25/37 (67,6)	0,88	31	19/32 (61,3)	0,52
7	35	23/35 (65,7)	0,86	29	16/29 (55,2)	0,47
8	34	23/34 (67,6)	0,93	25	16/25 (64)	0,49
9	33	20/33 (60,6)	0,66	24	15/24 (62,5)	0,44
10	34	19/34 (55,9)	0,63	23	16/23 (69,6)	0,4
11	32	17/32 (53,1)	0,24	18	11/18 (61,1)	0,23
12	30	15/30 (50)	0,4	16	8/16 (50)	0,18
13	30	16/30 (53,3)	0,62	15	9/15 (60)	0,2
14	29	17/29 (58,6)	0,48	12	7/12 (58,3)	0,29
15	27	15/27 (55,6)	0,52	13	7/13 (53,8)	0,26
16	26	14/26 (53,8)	0,81	13	9/13 (69,2)	0,29

17	25	15/25 (60)	0,58	12	8/12 (66,7)	0,35
18	24	11/24 (45,8)	0,66	10	5/10 (50)	0,15
19	23	13/23 (56,5)	0,8	10	5/10 (50)	0,47
20	18	13/18 (72,2)	0,69	8	6/8 (75)	0,33
PRA ^a	-	-	0,87 (n=16)	-	-	0,53 (n=14)
EoT ^a	-	-	0,85 (n=28)	-	-	0,53 (n=28)

a: Da die Zeitpunkte der Visiten PRA und EoT patientenindividuell sind, wird abweichend die Anzahl an Patienten mit Wert (n) dargestellt.
 Abkürzungen: BR: Bendamustin + Rituximab; EoT: End of Treatment; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten; PRA: Primary Response Assessment
 Quelle: (12)

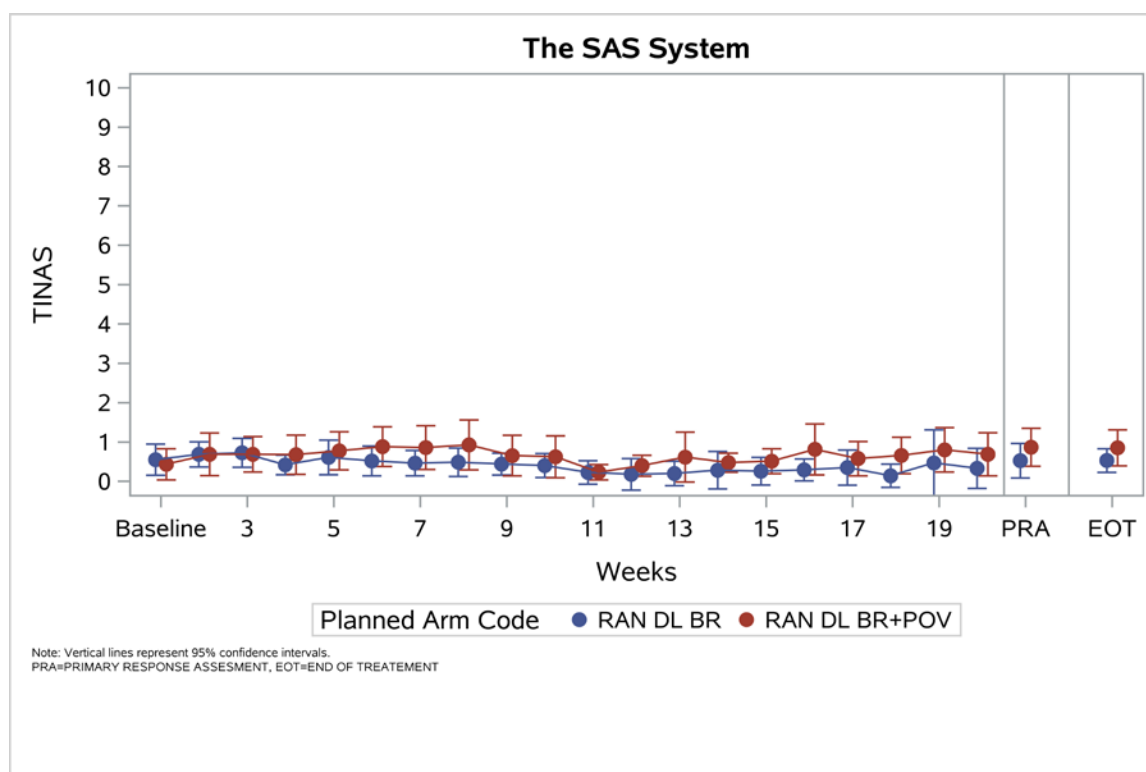


Abbildung 4: TINAS Mittelwerte für Woche 1-20, PRA und End of Treatment (EoT)

Die Rücklaufquote für die vom Patienten berichtete Bewertung der Neuropathie mittels TINAS betrug zu Baseline um die 30 Prozent und zu jedem Zeitpunkt mit einer Ausnahme weniger als 70 Prozent. Hauptursache für die geringe Rücklaufquote war ein Fehler in einer Softwareaktualisierung des elektronischen Fragebogens, welcher zunächst unbemerkt blieb. Dieser führte dazu, dass die Patienten bis zur Behebung des Fehlers für den ersten Studientag keine Eingaben tätigen konnten. In der Folge gab es für einen erheblichen Teil der Patienten keine Baseline-Werte. Daher sind die Ergebnisse nur eingeschränkt belastbar, werden aber dennoch dargestellt. Die Neuropathie (TINAS) weist in beiden Studienarmen nur eine milde Ausprägung auf.

4.3.1.3.4 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
GO29365	<u>Generelle Verträglichkeit</u> <i>Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)</i> Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sämtliche UE, die während der Studie sowie bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab) auftreten, werden im Datenerfassungsbogen (eCRF, Electronic Case Report Form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) klassifiziert. Sämtliche UE werden hinsichtlich ihres Verlaufs nachverfolgt, bis sie entweder vollkommen zurückgebildet oder als stabil durch den Prüfarzt eingeschätzt werden, der Patient nicht mehr nachverfolgt werden kann („lost to follow-up“) oder der Patient die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerruft. Im vorliegenden Dossier wird davon ausgegangen, dass ein Patient sich von einem UE erholt hat, wenn das UE laut Prüfarzt als „recovered“ oder „recovered with sequelae“ angegeben wird. Die Angaben im Dossier zum Ausgang der berichteten UE beziehen sich auf die Gesamtanzahl der jeweils berichteten UE. Alle UE werden durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 4.03) und der Kausalität eingestuft. Die Prüfarzte sind gemäß Protokoll angehalten, SUE und UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESIs) auch nach dem o.g. Zeitraum von 90 Tagen an den Sponsor zu melden. Unabhängig davon werden sekundäre maligne Erkrankungen durchgehend dokumentiert und auch weiterhin ohne zeitliche Beschränkung erfasst. Alle Ereignisse, die dem zu erwartenden Krankheitsverlauf des Lymphoms entsprechen, werden nicht als UE gewertet. Besteht Unsicherheit darüber, ob ein Ereignis aufgrund einer Progression der Grunderkrankung auftritt, wird dieses Ereignis durch den Prüfarzt als UE gewertet. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vorbestehende Erkrankungen werden nur dann als UE gemeldet, wenn sie sich während der Studie verschlechtern. <i>Patienten mit UE Grad 3-4, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5</i> UE werden gemäß der CTCAE Version 4.03 des NCI in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet. <i>Patienten mit schwerwiegendem UE (SUE)</i> Als SUE wird jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllt: - tödlich, - lebensbedrohlich, - einen Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, - zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, - eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, - medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <i>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</i> Für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE werden alle Behandlungs-

abbrüche jeglicher Studienmedikation (Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab) erfasst, die aufgrund eines UE erfolgen.

Spezifische Verträglichkeit

Patienten mit einem ausgewählten UE (selected AE)

Ausgewählte UE sind UE der Prüfmedikation (Polatuzumab Vedotin), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften sowie nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten vom Sponsor definiert werden und identifizierte bzw. potentielle Risiken darstellen. Laut Studienprotokoll müssen alle Ereignisse mit Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation, einer möglichen Arzneimittel-induziertem Leberschädigung (drug-induced liver injury (DILI), definiert als Hy's Law), eines Tumorlysesyndrom sowie einer sekundären malignen Erkrankung als UE von besonderem Interesse gemeldet werden.

Ausgewählte UE (selected AE)	Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse
Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	SMQ: Haematopoietic leukopenia [narrow]
Anämie	PT: anemia
Thrombozytopenie	SMQ: Haematopoietic thrombocytopenia [narrow]
Periphere Neuropathie	SMQ: Peripheral neuropathy [wide]
Infektionen	Systemorganklasse (SOC) Infections and infestations
Tumorlysesyndrom	PT: tumour lysis syndrome
Hepatische UE	SMQs: "Drug-related hepatic disorders - severe events only [wide], Liver related investigations, signs and symptoms [wide], Cholestasis and jaundice of hepatic origin [wide], Liver-related coagulation and bleeding disturbances [wide]
Sekundäre maligne Erkrankungen	SMQs: Malignancies [narrow], Myelodysplastic syndrome [narrow]
Infusionsbedingte Reaktionen	Basierend auf der Eingabe auf einer eCRF-Seite: Alle UE, bei denen laut Prüfarzt ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation (Polatuzumab vedotin, Bendamustin, Rituximab) besteht und welche während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auftreten. Hierbei handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt. Die jeweiligen Einzel-UE werden davon unberührt unter dem jeweiligen SOC erfasst.
Fatigue und Asthenie	PTs: fatigue, asthenie
Hyperglykämie	SMQ: Hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus
Renale Toxizität (Nierenversagen)	SMQ: Acute renal failure [wide]
Gastrointestinale UE	SOC Gastrointestinal disorders
Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)	SMQ: Interstitial lung disease [wide]
Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz	PTs: joint pain, arthralgia and musculoskeletal pain
Alopezie	PT: alopecia
Kardiale Arrhythmien	SMQ: Cardiac arrhythmia terms (incl. bradyarrhythmias and tachyarrhythmias) [narrow]
Augenerkrankungen	SOC Eye disorders
Geschmacksstörungen	PT: dysgeusia
Arzneimittelinteraktionen	PT: drug-drug interaction
Immunogenität	Arzneimittelantikörper gegen Polatuzumab vedotin (Anti-drug antibody, ADA) in Serumproben
Reproduktionstoxizität	SOC Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
ADA: Anti-drug Antibody; AE: Adverse Event; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Analyse

Die Analysepopulation ist die Safety-Population des randomisierten Teils der Phase II (R/R DLBCL). Diese schließt alle Patienten der Arme C und D ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Safety-Analysen wurden Patienten im Pola+BR-Arm ausgewertet, wenn ihnen Pola (unabhängig von der Dosis), unabhängig von der Randomisierung, verabreicht wurde. Alle anderen Patienten wurden im BR-Arm ausgewertet (as treated).

Insgesamt wurden 80 Patienten in die ITT-Population randomisiert (jeweils 40 Patienten im Arm C und D). Jeweils ein Patient in beiden Armen erhielt keine Studienmedikation. Somit setzt sich die Safety-Population aus 39 Patienten im Pola+BR-Arm und 39 Patienten im BR-Arm zusammen.

Die mediane Behandlungsdauer beträgt unter Pola+BR 3,2 Monate, bei BR 1,4 Monate (siehe Tabelle 4-9). Aufgrund der deutlich längeren Behandlungszeit und folglich längeren Expositionsdauer in Studienarm C (Pola+BR), verglichen mit Studienarm D (BR), werden für Aussagen über Behandlungsunterschiede Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis (TTE, time-to-event) verwendet. Die Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des CSR bzw. des Berichts des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse verwendet wird. Für die reinen Inzidenzen wird demgegenüber ein UE nur in der schwersten Kategorie gezählt.

Datenschnitt

Die Auswertung zur Verträglichkeit beruht auf dem letzten verfügbaren, behördlich angeforderten Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 (FDA 90-Day Safety Update Report, (11)).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29365	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch/niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Verträglichkeitsendpunkte wird teilweise als hoch und teilweise als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-43). Bedingt durch das offene Studiendesign werden bestimmte Verträglichkeitsendpunkte als hoch verzerrt betrachtet, wenn sie nicht mittels

objektiver Kriterien erfasst werden können. Hierzu zählen insbesondere unerwünschte Ereignisse, die patientenberichtet sind und durch patientenindividuelle Veränderungen der Wahrnehmung und/oder Empfindungen gekennzeichnet sind. Bestimmte Verträglichkeitsendpunkte können aber anhand von objektiven Kriterien (z.B. Einteilung der UE nach Schweregrad, schwerwiegende UE, Laboruntersuchungen) bewertet werden. Dadurch kann für diese Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit – GO29365

Generelle Verträglichkeit – Datenschnitt 11. Oktober 2018				
Endpunkte	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
	Pola+BR	BR	HR [95 % KI]	p-Wert ^a
Patienten mit UE	39/39 (100)	38/39 (97,4)	0,70 [0,43; 1,14]	0,1483
Patienten mit UE Grad 3-4	34/39 (87,2)	28/39 (71,8)	0,94 [0,55; 1,59]	0,8096
Patienten mit UE Grad 3	30/39 (76,9)	27/39 (69,2)	0,83 [0,48; 1,43]	0,5037
Patienten mit UE Grad 4	22/39 (56,4)	17/39 (43,6)	0,99 [0,52; 1,89]	0,9699
Patienten mit UE Grad 5	9/39 (23,1)	10/39 (25,6)	0,77 [0,29; 2,05]	0,6062
Patienten mit SUE	26/39 (66,7)	24/39 (61,5)	0,62 [0,35; 1,11]	0,1021
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	13/39 (33,3)	5/39 (12,8)	2,79 [0,98; 7,89]	0,0442
a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test. Abkürzungen: BR: Bendamustin + Rituximab; HR: Hazard Ratio Polatuzumab Vedotin + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: not evaluable Quelle: (12)				

Die nachfolgenden Aussagen zu den statistischen Analysen beziehen sich, wie in der Operationalisierung beschrieben, jeweils auf die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses.

In den Armen C und D der Studie GO29365 traten UE jeglichen Grades bei allen Patienten (100 %) im Pola+BR-Arm und nahezu allen Patienten (97,4 %) im BR-Arm auf. Es liegt kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor (HR 0,70; 95 % KI [0,43; 1,14], $p=0,1483$).

UE Grad 3-4 wurden bei 87,2 % der Patienten im Pola+BR-Arm und bei 71,8 % der Patienten im BR-Arm berichtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor (HR 0,94; 95 % KI [0,55; 1,59], $p=0,8096$). Die UE Grad 3-4, die bei den meisten mit Pola+BR behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie.

UE Grad 3 wurden bei 76,9 % der Patienten im Pola+BR-Arm sowie 69,2 % der Patienten im BR-Arm dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor (HR 0,83; 95 % KI [0,48; 1,43], $p=0,5037$). Die UE Grad 3, die bei den meisten mit Pola+BR behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Die Mehrzahl der beobachteten UE Grad 3 war transient und ging innerhalb der Berichtszeit zurück (Pola+BR: 85,5 % vs. BR: 68,8 %).

UE Grad 4 wurden bei 56,4 % der Patienten im Pola+BR-Arm sowie 43,6 % der Patienten im BR-Arm dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (HR 0,99; 95 % KI [0,52; 1,89], $p=0,9699$). Die UE Grad 4, die bei den meisten mit Pola+BR behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Die unter Pola+BR gemeldeten UE Grad 4 waren mehrheitlich reversibel (74,1 %), während die unter BR berichteten UE Grad 4 zu 50 % zurückgingen.

Insgesamt traten 52 Todesfälle auf (Pola+BR: 24 Patienten vs. BR: 28 Patienten). Die häufigste Todesursache war eine Krankheitsprogression. Bei 9 Patienten im Pola+BR-Arm (23,1 %) sowie bei 10 Patienten im BR-Arm (25,6 %) trat ein UE Grad 5, d.h. ein UE mit tödlichem Ausgang, auf. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (HR 0,77; 95 % KI [0,29; 2,05], $p=0,6062$). Beachtet werden sollte, dass zum Datenschnitt 30. April 2018 im BR-Arm bei 11 Patienten ein UE Grad 5 gemeldet wurde, ein Todesfall jedoch nach Prüfung auf Krankheitsprogression zurückgeführt und zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 nicht mehr als UE Grad 5 gezählt wurde. Die meisten Todesfälle aufgrund eines UE waren auf Infektionen zurückzuführen.

Im Pola+BR-Arm wurden folgende UE Grad 5 berichtet: Pneumonie (2 Patienten), Hämoptyse (1 Patient; bei gleichzeitig bestehender Thrombozytopenie Grad 2), Herpes-Meningoenzephalitis (1 Patient), pulmonales Ödem (1 Patient), Sepsis (1 Patient), distributiver Schock (1 Patient), intrakranielle Blutung (1 Patient), Nierenversagen (1 Patient). Die UE Grad 5 der vier zuletzt genannten Patienten traten jeweils nach Beginn einer Folgetherapie (NALT, next anti-lymphoma treatment) auf.

Im BR-Arm wurden folgende UE Grad 5 berichtet: Tod (unerklärter Tod ohne weitere Informationen, 1 Patient), septischer Schock (1 Patient), Pneumonie (1 Patient), Schlaganfall (1 Patient), Multiorganversagen (1 Patient), Sepsis (2 Patienten), Herzinsuffizienz (1 Patient),

zerebrale Blutung (1 Patient), Leukenzephalopathie (1 Patient). Die UE Grad 5 der beiden letztgenannten Patienten traten nach Beginn einer Folgetherapie (NALT) auf.

SUE traten bei 66,7 % der Patienten im Pola+BR-Arm sowie bei 61,5 % der Patienten im BR-Arm auf. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor (HR 0,62; 95 % KI [0,35; 1,11], $p=0,1021$). Die SUE, die bei den meisten mit Pola+BR behandelten Patienten beobachtet wurden, waren febrile Neutropenie, Fieber und Pneumonie. Innerhalb des dargestellten Berichtszeitraums waren 67,9 % der SUE im Pola+BR-Arm sowie 44,9 % im BR-Arm reversibel.

Insgesamt brachen 33,3 % der Patienten im Pola+BR-Arm und 12,8 % der Patienten im BR-Arm die Studientherapie aufgrund eines UE ab. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor (HR 2,79; 95 % KI [0,98; 7,98], $p=0,0442$). Am häufigsten wurde die Behandlung mit Pola+BR aufgrund von Zytopenien, hauptsächlich Thrombozytopenie und Neutropenie, abgebrochen. Alle weiteren UE, die zur Beendigung der Studienmedikation führten, betrafen maximal einen Patienten. Dennoch konnte die Mehrzahl der Patienten die Therapie mit Pola+BR nach Protokoll erhalten.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Rate an UE, einschließlich schwerer und tödlicher UE, bei stark vorbehandelten Patienten mit einem Lymphom im Rahmen einer Therapie mit Zytostatika nicht höher als aus anderen Studienberichten oder der Literatur zu erwarten ist (16–19). Durch die Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie, bestehend aus Bendamustin und Rituximab, wurde ein geringer additiver Effekt beobachtet.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Spezifische Verträglichkeit – GO29365

Spezifische Verträglichkeit – Datenschnitt 11. Oktober 2018				
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
	Pola+BR	BR	HR [95 % KI]	p-Wert ^a
Anämie	21/39 (53,8)	10/39 (25,6)	1,81 [0,85; 3,86]	0,1203
Thrombozytopenie	20/39 (51,3)	13/39 (33,3)	1,31 [0,65; 2,64]	0,4524
Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	25/39 (64,1)	21/39 (53,8)	0,95 [0,53; 1,74]	0,8797
Infektionen	21/39 (53,8)	20/39 (51,3)	0,58 [0,30; 1,12]	0,0986
Periphere Neuropathie	17/39 (43,6)	3/39 (7,7)	5,52 [1,61; 18,86]	0,0022
Tumorlysesyndrom	0/39 (100)	0/39 (100)	NE	NE
Hepatische UE	7/39 (17,9)	4/39 (10,3)	1,21 [0,34; 4,33]	0,7666
Sekundäre maligne Erkrankungen	1/39 (2,6)	2/39 (5,1)	0,18 [0,02; 2,01]	0,1184
Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)	2/39 (5,1)	1/39 (2,6)	1,50 [0,14; 16,51]	0,7401
Augenerkrankungen	0/39 (0)	1/39 (2,6)	<0,01 [0,00; NE]	0,3046
Kardiale Arrhythmien	0/39 (0)	5/39 (12,8)	<0,01 [0,00; NE]	0,0137
Renale Toxizität (Nierenversagen)	4/39 (10,3)	5/39 (12,8)	0,44 [0,10; 1,87]	0,2543
Infusionsbedingte Reaktionen	13/39 (33,3)	9/39 (23,1)	1,31 [0,55; 3,10]	0,5455
Gastrointestinale UE	32/39 (82,1)	26/39 (66,7)	1,10 [0,65; 1,86]	0,7258
Fatigue und Asthenie	18/39 (46,2)	19/39 (48,7)	0,71 [0,37; 1,36]	0,2944
Hyperglykämie	1/39 (2,6)	1/39 (2,6)	0,99 [0,06; 15,78]	0,9927
Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz	6/39 (15,4)	1/39 (2,6)	5,17 [0,62; 43,13]	0,0903
Alopezie	0/39 (0)	1/39 (2,6)	<0,01 [0,00; NE]	0,2980
Geschmacksstörungen	1/39 (2,6)	0/39 (0)	>999,99 [0,00; NE]	0,5154

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
 Abkürzungen: BR: Bendamustin + Rituximab; HR: Hazard Ratio Polatuzumab Vedotin + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: not evaluable
 Quelle: (12)

Im nachfolgenden Abschnitt werden die identifizierten und potentiellen Risiken von Pola+BR im Vergleich mit BR diskutiert sowie weitere UE, die von Arzneimitteln mit ähnlichem Aufbau und Wirkmechanismus bekannt sind.

Myelosuppression (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie)

Anämien, Thrombozytopenien und Neutropenien sind bekannte Nebenwirkungen zytotoxischer Therapien und stellen identifizierte Risiken von Polatuzumab Vedotin dar (20).

Im Vergleich zu BR kam es unter Pola+BR zu einer numerisch höheren Anzahl an Zytopenien. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen jeweils bezogen auf Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie wurde nicht festgestellt. Der Großteil der unter Pola+BR berichteten Zytopenien war reversibel. Es traten keine tödlich verlaufenden unerwünschten myelosuppressiven Ereignisse auf.

Anämie

Zu einer Anämie kam es bei 53,8 % der Patienten im Pola+BR-Arm und 25,6 % der Patienten im BR-Arm. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen festzustellen (HR 1,81; 95 % KI [0,85; 3,86], $p=0,1203$).

In keinem der beiden Studienarme traten tödlich verlaufende Anämien (Grad 5) auf. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab. Bei keinem Patienten führte eine Anämie zu einer Dosisreduktion der Studienmedikation.

Unter Pola+BR kam es zu Anämien bis zu Grad 3 (Grad 1+2: 38,7 %, Grad 3: 61,3 % der berichteten anämischen Ereignisse), während unter der Behandlung mit BR eine Anämie Grad 4 berichtet wurde (Grad 1+2: 50 %, Grad 3: 42,9 %, Grad 4: 7,1 % der berichteten anämischen Ereignisse). Schwerwiegende Anämien wurden bei 5,1 % der Patienten im Pola+BR-Arm und bei 2,6 % der Patienten im BR-Arm beobachtet. Die unter Pola+BR beobachteten Anämien war mehrheitlich transient und bis zum aktuellen Datenschnitt reversibel (Pola+BR: 74,2 % vs. BR: 42,9 %). Der Anteil an Patienten, die eine Erythrozyten-Transfusion aufgrund einer Anämie erhielten, war in beiden Studienarmen vergleichbar (Pola+BR: 23,1 % vs. BR: 17,9 %).

Thrombozytopenie

Bei 51,3 % der Patienten im Pola+BR-Arm und 33,3 % der Patienten im BR-Arm wurde eine Thrombozytopenie berichtet. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen waren statistisch nicht signifikant (HR 1,31; 95 % KI [0,65; 2,64], $p=0,4524$). Schwerwiegende Thrombozytopenien traten bei 5,1 % der Patienten im Pola+BR-Arm und 2,6 % Patienten im BR-Arm auf. Ein Therapieabbruch aufgrund einer Thrombozytopenie war bei 10,3 % der Patienten im Pola+BR-Arm und 5,1 % der Patienten im BR-Arm notwendig. Etwas mehr als die Hälfte der Thrombozytopenien waren UE von Grad 3 oder 4 (Pola+BR: 50,9 % vs. BR: 62,5 %). Die Mehrzahl der berichteten Thrombozytopenien war reversibel (Pola+BR: 84,2 % vs. BR: 58,3 %). Eine Thrombozyten-Transfusion benötigten in beiden Studienarmen etwa gleich viele Patienten (Pola+BR: 10,3 % vs. BR: 12,8 %).

Neutropenie einschließlich febriler Neutropenie

Eine Neutropenie wurde bei 64,1 % der Patienten im Pola+BR-Arm und bei 53,8 % der Patienten im BR-Arm berichtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR 0,95; 95 % KI [0,53; 1,74], $p=0,8797$). Es kam zu keinen tödlich verlaufenden Neutropenien einschl. febriler Neutropenien. Ein Behandlungsabbruch aufgrund von Neutropenie erfolgte bei 10,3 % der Patienten unter Pola+BR, während kein Patient aufgrund einer febrilen Neutropenie die Behandlung abbrach. Unter der Vergleichstherapie mit BR brachen 2,6 % der Patienten die Behandlung aufgrund einer febrilen Neutropenie ab. Schwerwiegende Neutropenien traten in den beiden Studienarmen zu etwa gleichen Anteilen auf (Pola+BR-Arm: 12,8 % der Patienten vs. BR-Arm: 15,4 % der Patienten). Der Anteil an schweren Neutropenien (Grad 3 oder 4) war in beiden Studienarmen vergleichbar (Pola+BR: 81,3 % vs. BR: 80,4 %). Die Mehrheit der Neutropenien war reversibel (Pola+BR: 88,5 % vs. BR: 78,6 %).

Der Anteil an Patienten, der eine Therapie mit Granulozyten-stimulierendem Faktor (G-CSF) erhielt, war vergleichbar zwischen den beiden Studienarmen (11).

Aufgrund der klinischen Relevanz werden an dieser Stelle febrile Neutropenien gesondert dargestellt. Febrile Neutropenien traten in beiden Studienarmen mit vergleichbarer Häufigkeit auf: 10,3 % der Patienten im Pola+BR-Arm sowie 12,8 % der Patienten im BR-Arm waren betroffen. Bis auf ein Ereignis bildeten sich alle berichteten febrilen Neutropenien vollständig zurück (5).

Infektionen

Infektionen stellen ein identifiziertes Risiko von Polatuzumab Vedotin dar. Das Auftreten von Infektionen hängt mit dem Wirkmechanismus von Polatuzumab Vedotin sowie mit denen der eingesetzten Kombinationspartner zusammen und ist eine Folge der damit verbundenen B-Zell-Depletion und myelosuppressiven Wirkung. Zudem ist das in der Studie GO29365 betrachtete R/R-DLBCL-Patientenkollektiv im Allgemeinen leichter anfällig für Infektionen aufgrund der eingeschränkten Immunabwehr infolge höheren Alters, sowie krankheitsbedingter Faktoren und den Auswirkungen vorangegangener Chemoimmuntherapien. Passend zu einer immunsupprimierten Patientenpopulation wurden Infektionen viraler und bakterieller Natur sowie Pilzinfektionen berichtet.

Infektionen traten bei 53,8 % der Patienten im Pola+BR-Arm und bei 51,3 % der Patienten im BR-Arm auf. Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 0,58; 95 % KI [0,30; 1,12], $p=0,0986$). In beiden Studienarmen traten bei jeweils 4 Patienten tödlich verlaufende Infektionen Grad 5 auf (siehe S. 58). Aufgrund einer Infektion brachen 3 Patienten die Behandlung im Rahmen der Studie ab: 1 Patient unter Pola+BR (2,6 %) und 2 Patienten unter BR (5,1 %). Der Anteil an schweren Infektionen (Grad 3 und 4) betrug im Pola+BR-Arm 27,9 % und unter BR 39,3 %. Die Mehrzahl der Infektionen war innerhalb des Berichtszeitraums abgeklungen (Pola+BR: 69,8 % vs. BR: 60,7 %).

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathien stellen ein identifiziertes Risiko von Polatuzumab Vedotin dar und sind auf das neurotoxische Potential der Wirkkomponente Monomethyl Auristatin E (MMAE) zurückzuführen (20). Unter Pola+BR hatten 43,6 % der Patienten (n=17) und unter BR 7,7 % Patienten (n=3) eine periphere Neuropathie oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Neuropathie. Im Pola+BR-Arm wiesen 10 der insgesamt betroffenen 17 Patienten eine periphere Neuropathie in ihrer Vorgeschichte auf. Von diesen hatten 8 Patienten zu Studienbeginn eine bestehende periphere Neuropathie Grad 1. Periphere Neuropathien wurden unter der Behandlung mit Pola+BR statistisch signifikant häufiger berichtet als unter der Behandlung mit BR (HR 5,52; 95 % KI [1,61;18,86], p=0,0022). Alle berichteten peripheren Neuropathien waren von milder oder moderater Ausprägung (Pola+BR-Arm: Grad 1: 76,9%, Grad 2: 23,1% der peripheren Neuropathien vs. BR-Arm: Grad 1: 50%, Grad 2: 50% der peripheren Neuropathien). Es traten keine schweren (Grad ≥ 3) und keine schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden peripheren Neuropathien auf. Ein Patient (2,6 %) brach unter der Therapie mit Pola+BR aufgrund einer Muskelatrophie (Grad 1) die Behandlung ab. Die Mehrheit der unter der Behandlung mit Pola+BR aufgetretenen Ereignisse bildete sich vollständig zurück (65,4%). Bei den im BR-Arm betroffenen Patienten hielten die Beschwerden weiterhin an (50 %) bzw. war der Ausgang der UE unbekannt (50 %).

Tumorlysesyndrom

Als Folge der Zerstörung von Tumorzellen zählt das Tumorlysesyndrom zu den potentiellen Risiken, die mit der Anwendung jeglicher antineoplastischen Therapie, einschließlich Polatuzumab Vedotin und zytostatischer Therapie, verbunden sind. Tumorlysesyndrom als Einzelereignis wurde nicht berichtet.

Hepatische UE

Hinsichtlich hepatischer UE wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen beobachtet (Pola+BR: 17,9 % der Patienten vs. BR: 10,3 % der Patienten; HR 1,21; 95 % KI [0,34; 4,33], p=0,7666). Es traten in beiden Studienarmen keine UE Grad 5 auf. Hepatische UE führten zudem weder zum Abbruch der Studienmedikation (Pola+BR, BR) noch zu einer Dosisreduktion. Die Mehrzahl der hepatischen UE (jeweils 83,3 % in beiden Studienarmen) war in ihrer Ausprägung mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Es wurden zwei schwere hepatische UE unter Pola+BR berichtet (eine Hypoalbuminämie Grad 3 sowie eine Erhöhung der Transaminasen Grad 4). Die Transaminasen-Erhöhung wurde als schwerwiegend eingestuft, trat jedoch 335 Tage nach der letzten Gabe von Polatuzumab Vedotin auf. Die betroffene Patientin hatte in der Zwischenzeit drei nachfolgende Therapien erhalten: Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin; Fludarabin und Cyclophosphamid; CAR (Chimeric Antigen Receptor)-T-Zell-Behandlung.

Unter Behandlung mit BR kam es zu einer als schwer klassifizierten Erhöhung der alkalischen Phosphatase (Grad 3) und einer schwerwiegenden Aszites.

Es wurden keine Fälle von Leberschaden (DILI, drug-induced liver injury) berichtet (11).

Insgesamt waren 41,7 % der hepatischen Ereignisse, die unter Pola+BR auftraten, sowie 16,7 % der unter BR beobachteten hepatischen UE bis zum aktuellen Datenschnitt vollständig zurückgegangen.

Sekundäre maligne Erkrankungen

Patienten mit R/R DLBCL haben durch die Grunderkrankung und zytotoxische Vortherapien ein erhöhtes Risiko, eine sekundäre maligne Erkrankung zu entwickeln (21). Im Vergleich beider Studienarme konnte keine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein Sekundärmalignom festgestellt werden (HR 0,18; 95 % KI [0,02; 2,01], p=0,1184). Bei 2,6 % der Patienten im Pola+BR-Arm und 5,1 % der Patienten im BR-Arm wurden Sekundärmalignome berichtet. Es handelte sich bei dem betroffenen Patienten im Pola+BR-Arm um ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) sowie ein Plattenepithelkarzinom der Haut, welches nach Abschluss der Pola+BR-Therapie diagnostiziert wurde. Im BR-Arm wurden bei einem Patienten ebenfalls ein MDS sowie Kehlkopfkrebs und bei einem anderen Patienten Schilddrüsenkrebs gemeldet.

Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)

Pulmonale Toxizität im Sinne einer medikamenteninduzierten interstitiellen Lungenerkrankung wurde in Studien- und Einzelfallberichten im Zusammenhang mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten berichtet (ADC, Antibody Drug Conjugate) (22). Pulmonale Toxizität trat in beiden Armen nur in Einzelfällen auf, es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen festgestellt (HR 1,50; 95 % KI [0,14; 16,51], p=0,7401). Tödlich verlaufende pulmotoxische Ereignisse wurden nicht beobachtet. Unter Pola+BR kam es bei 5,1 % der Patienten zu einer Pneumonitis mit milder bzw. moderater Ausprägung (ein Ereignis Grad 1, ein Ereignis Grad 2). Bis zum Datenschnitt (11. Oktober 2018) war eines der Ereignisse vollständig reversibel, während das andere Ereignis fortbestand. Ein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Pneumonitis ab. Im BR-Arm wurde bei 2,6 % der Patienten ein Lungeninfiltrat festgestellt (Grad 2), welches sich bis zum Datenschnitt (11. Oktober 2018) nicht zurückgebildet hatte.

Augenerkrankungen

Bei keinem Patienten trat unter Pola+BR ein UE der Kategorie “Augenerkrankungen” auf (HR <0,01; 95% KI [0,00; NE], p=0,3046). Diese Kategorie wird dargestellt, da solche UE aus Studien mit anderen ADC bekannt sind (23, 24). Bei 2,6 % der Patienten im BR-Arm wurde ein UE in der SOC Augenerkrankungen (PT Asthenopenie) gemeldet, welches als mild (Grad 1) eingestuft wurde und innerhalb der Berichtszeit vollständig wieder zurückging.

Kardiale Arrhythmien

Zur umfassenden Beschreibung des Sicherheitsprofils von Polatuzumab Vedotin werden kardiale Arrhythmien dargestellt. Unter Pola+BR wurden keine kardialen Arrhythmien berichtet, während es unter der Therapie mit BR bei 12,8 % der Patienten zu solchen Ereignissen kam (HR <0,01; 95% KI [0,00; NE], p<0,01). Keine der Arrhythmien führte zum Therapieabbruch oder Tod eines Patienten.

Renale Toxizität (Nierenversagen)

Renale UE wurden bei 10,3 % der Patienten unter Pola+BR und 12,8 % der Patienten im BR-Arm beobachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (HR 0,44; 95 % KI [0,10; 1,87], $p=0,2543$). Unter Pola+BR kam es zu einem renalen UE Grad 5 (Nierenversagen). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines UE ab. In beiden Studienarmen trat je ein SUE auf. Mehrheitlich handelte es sich um UE milder (Grad 1) bzw. moderater (Grad 2) Ausprägung (Pola+BR: 66,7 % vs. BR: 88,9 %), in beiden Studienarmen wurde jeweils ein UE Grad 3 beobachtet (Pola+BR: 16,7 % vs. BR: 11,1 %). Renale UE waren unter Pola+BR mehrheitlich reversibel (66,7 %), im BR-Arm zu 44,4 % rückläufig.

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

IRR sind im Rahmen der Applikation von monoklonalen Antikörpern und Chemotherapeutika häufige und erwartbare UE. Sie treten während oder in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden nach der Infusion auf. IRR traten bei 33,3 % der Patienten im Pola+BR-Arm und bei 23,1 % der Patienten im BR-Arm auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen beobachtet (HR 1,31; 95 % KI [0,55; 3,10], $p=0,5455$). Es traten keine IRR Grad 5 auf. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund von IRR ab. Die Mehrheit der IRR war von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Intensität (Pola+BR: 85,2 % vs. BR: 82,6 %). Schwere infusionsbedingte Reaktionen (Grad 3) traten unter Pola+BR insgesamt viermal (14,8 %) und unter BR dreimal (13 %) auf. Im BR-Arm wurde ein UE Grad 4 (4,3 %) beobachtet. Die UE im Pola+BR-Arm bildeten sich mehrheitlich bis zum aktuell vorliegenden Datenschnitt vollständig zurück (92,6 %). Im BR-Arm waren bis zu diesem Zeitpunkt 82,6 % der UE vollständig zurückgegangen.

Gastrointestinale UE

Das Auftreten gastrointestinaler UE wird allgemein mit zytostatisch wirksamen Substanzen, wie z.B. MMAE oder auch Bendamustin, in Verbindung gebracht und ist bei ähnlichen ADC berichtet worden. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen hinsichtlich gastrointestinaler UE beobachtet (Pola+BR: 82,1 % der Patienten vs. BR: 66,7 % der Patienten; HR 1,10; 95 % KI [0,65; 1,86], $p=0,7258$). Es traten keine gastrointestinalen UE Grad 5 auf. Zudem brach kein Patient die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines gastrointestinalen UE ab. Schwerwiegende gastrointestinale UE traten bei 15,4 % der Patienten im Pola+BR-Arm und bei 12,8 % der Patienten im BR-Arm auf. Die Mehrzahl der beobachteten Ereignisse war in beiden Studienarm mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2): Pola+BR: 90,4 % vs. BR: 91,9 %. Insgesamt waren 8,6 % (Pola+BR-Arm) und 6,8 % (BR-Arm) der gastrointestinalen UE Grad 3. In beiden Studienarmen trat jeweils ein gastrointestinales UE Grad 4 auf (Pola+BR: 1 % vs. BR: 1,4 %). Die Mehrzahl der berichteten gastrointestinalen Ereignisse war reversibel (Pola+BR: 71,2 % vs. BR: 67,6 %).

Fatigue und Asthenie

Fatigue und Asthenie treten häufig bei Krebspatienten auf und stehen sowohl mit der Grunderkrankung als auch mit der medikamentösen Behandlung in Zusammenhang. Fatigue

und Asthenie traten in beiden Behandlungsarmen zu vergleichbaren Anteilen auf (Pola+BR: 46,2 % der Patienten vs. BR: 48,7 % der Patienten; HR 0,71; 95% KI [0,37; 1,36], $p=0,2944$). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund von Fatigue oder Asthenie ab. Es trat keine schwerwiegende Fatigue oder Asthenie auf. In beiden Gruppen waren bis auf jeweils ein Ereignis alle UE mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) (Pola+BR: 95,8 % vs. BR: 96 %). Der Anteil reversibler UE war in den Gruppen vergleichbar (Pola+BR: 41,7 % vs. BR: 52,0 %).

Hyperglykämie

Eine Hyperglykämie wurde bei 2,6% der Patienten in jedem Studienarm berichtet (HR 0,99; 95 % KI [0,06; 15,78], $p=0,9927$). In beiden Fällen waren die UE von moderater Intensität (Grad 2) und hielten bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes (11. Oktober 2018) an.

Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz

Gelenkschmerz, Arthralgie und Skelettschmerz sind von ADC bekannt und werden zur vollständigen Beschreibung des Sicherheitsprofils von Polatuzumab Vedotin dargestellt (25). Gelenkschmerz, Arthralgie und Skelettschmerz traten bei 15,4 % der Patienten im Pola+BR-Arm und bei 2,6 % der Patienten im BR-Arm auf. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (HR 5,17; 95 % KI [0,62; 43,13], $p=0,0903$). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund von Gelenkschmerz, Arthralgie oder Skelettschmerz ab. Alle berichteten UE waren milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung. Im Pola+BR-Arm hatten sich 66,7 % der UE vollständig zurückgebildet, während das im BR-Arm aufgetretene UE zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch anhielt.

Alopezie

Alopezie wird im Zusammenhang mit Chemotherapeutika und ähnlichen ADC berichtet (26). Alopezie (Grad 1) wurde bei 2,6% der Patienten im BR-Arm berichtet (HR <0,01; 95% KI [0,00; NE], $p=0,2980$), jedoch bei keinem Patienten im Pola+BR-Arm.

Geschmacksstörungen

Geschmacksstörungen werden im Zusammenhang mit der Anwendung von Chemotherapeutika und ADC berichtet (26). Bei 2,6% der Patienten im Pola+BR-Arm traten Geschmacksstörungen auf (Grad 1, nicht-schwerwiegend), welche innerhalb der Nachbeobachtungszeit vollständig rückgängig waren (HR >999,99; 95% KI [0,00; NE], $p=0,5154$).

Weitere Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit

Es wurden keine UE in Bezug auf Arzneimittelinteraktionen und Reproduktionstoxizität gemeldet. Es wurde kein Ereignis mit Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation gemeldet. Bei einem Patienten im Pola+BR-Arm wurden transiente behandlungsinduzierte Anti-Drug-Antibodies (ADAs) im 6-Monats-Follow-Up festgestellt. Ausgehend von den aktuell bekannten Daten gibt es keinen bestätigten Zusammenhang zwischen ADAs und der Verträglichkeit von Polatuzumab Vedotin (5).

Das untersuchte Patientenkollektiv ist gekennzeichnet durch mehrere vorangegangene Behandlungen, eine ungünstige Prognose und somit auch durch eine erhöhte Vulnerabilität für das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Bei der Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) und der längeren Behandlungszeit wurde nur hinsichtlich peripherer Neuropathien eine signifikante Erhöhung der Inzidenz von UE zu Ungunsten von Polatuzumab Vedotin festgestellt. Diese waren alle von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 oder 2) und zeigten sich in der Mehrzahl als vollständig reversibel.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-25 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-26 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamt mortalität						
<Studie 1>						
<Studie 2>						
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Website des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	Komplette Remission	Neuropathie (TINAS)		
GO29365, Arm G	ja	ja	nein ^a	nein	ja

a: Gemäß Protokoll Version 6 wird im Studienarm G TINAS nicht erhoben (5).

Die vorliegenden Ergebnisse aus Studienarm G zeigen ein medianes Gesamtüberleben von 9,1 Monaten (95% KI [6,0; nicht erreicht]). Es traten keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den Studienarmen C und D auf. Die pharmakokinetischen Analysen innerhalb der Studie GO29365 unterstützen die Vergleichbarkeit der lyophilisierten und liquiden Formulierung (11, 27).

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Studie GO29365 beinhaltet in Phase II einen offenen, randomisiert, kontrollierten Vergleich des experimentellen Arms Pola+BR mit dem Vergleichsarm BR. Da die etablierte Therapie BR in beiden Armen als Teil der Medikation eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der etablierten Therapie ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Die Studie GO29365 erfüllt insgesamt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Patienten mit R/R DLBCL, insbesondere diejenigen, die nicht für eine SZT in Frage kommen, haben eine schlechte Prognose. Für diese Patienten besteht nur in Ausnahmefällen eine Aussicht auf Heilung oder langfristige Remission (16, 17). Die überwiegende Mehrheit spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt innerhalb weniger Monate an den Folgen der Lymphomerkkrankung (28).

Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen haben nur ein begrenztes kuratives Potential. Daher erfolgt die Therapie in dieser Situation in der Regel mit palliativer Zielsetzung (29, 30). Nur vereinzelt werden bei diesen Patienten lang anhaltende Remissionen erreicht (31). Für vorbehandelte Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen oder mit einem Rezidiv nach Stammzelltransplantation, besteht ein großer therapeutischer Bedarf an neuen, unmittelbar für die Anwendung verfügbaren und wirksamen Optionen.

Der randomisierte, kontrollierte Vergleich der Studienarme C und D untersucht Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, hinsichtlich der Wirksamkeit von Pola+BR im Vergleich mit BR, einer adäquaten Standardtherapie.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pola+BR basiert für die Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte auf dem Datenschnitt vom 30. April 2018 und für die Verträglichkeitsendpunkte auf dem Datenschnitt vom 11. Oktober 2018.

Tabelle 4-38: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domänen Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	Median bzw. Patienten mit Ereignis		Ausmaß des Zusatznutzens
		Pola+BR	BR	
Gesamtüberleben	HR: 0,42 [0,24; 0,75]	12,4 Monate [9,0; NE]	4,7 Monate [3,7; 8,3]	Beträchtlich
Komplette Remission	RR : 2,29 [1,06 ; 4,95] rRR : 0,44 [0,20; 0,95]	16/40 (40 %)	7/40 (17,5 %)	Beträchtlich
Zusatznutzen				Beträchtlich
Abkürzungen: BR: Bendamustin + Rituximab; HR: Hazard Ratio Polatuzumab Vedotin + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; NE, not evaluable; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes Relatives Risiko				

Pola+BR zeigt bei R/R DLBCL-Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR

- eine signifikante und bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens und
- einen deutlich höheren Anteil Patienten mit einer kompletten Remission.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben hat Pola+BR einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich mit BR. Pola+BR reduziert das Sterberisiko um 58 % und verlängert das mediane Gesamtüberleben auf mehr als das 2,5-fache (von 4,7 auf 12,4 Monaten).

Für den Endpunkt „Komplette Remission“ hat Pola+BR einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber BR. Pola+BR erhöht die Wahrscheinlichkeit eine komplette Remission um mehr als das doppelte und erhöht den Anteil an Patienten mit einer kompletten Remission um 22,5 Prozentpunkte. Beim Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 waren im Pola+BR Arm 7 Patienten (17,5 %) in einer anhaltenden kompletten Remission mit einer Dauer von mind. 20 Monaten (14).

Tabelle 4-39: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domäne Verträglichkeit

Endpunkt ^a	Effektschätzer	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit UE	0,70 [0,43; 1,14]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 3-4	0,94 [0,55; 1,59]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 3	0,83 [0,48; 1,43]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 4	0,99 [0,52; 1,89]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 5	0,77 [0,29; 2,05]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit SUE	0,62 [0,35; 1,11]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	2,79 [0,98; 7,89]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Peripherer Neuropathie	5,52 [1,61; 18,86]	Geringerer Nutzen
Patienten mit Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	0,95 [0,53; 1,74]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Infektionen	0,58 [0,30; 1,12]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Anämie	1,81 [0,85; 3,86]	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Thrombozytopenie	1,31 [0,65; 2,64]	Kein Zusatznutzen
Zusatznutzen		Kein Zusatznutzen
a: Die Tabelle umfasst die Endpunkte der generellen Verträglichkeit sowie bekannte identifizierte Risiken von Polatuzumab Vedotin. Weitere Verträglichkeitsendpunkte werden im Modul dargestellt.		

Das betrachtete Patientenkollektiv hat aufgrund des Versagens der Vortherapie(n) eine schlechte Prognose. Die Patienten sind meist mehrfach vorbehandelt und somit besonders vulnerabel.

Das spezifische Sicherheitsprofil von Pola+BR entspricht im Wesentlichen dem der Chemoimmuntherapie BR und ist gekennzeichnet von gastrointestinalen UE, Zytopenien, Infektionen, Fatigue/Asthenie sowie peripherer Neuropathie. Im Vergleich der beiden Arme muss beachtet werden, dass die Expositionsdauer gegenüber der Studientherapie für Patienten im Pola+BR-Arm deutlich länger war als im BR-Arm. Der Grund ist ein häufigerer Abbruch der Therapie im BR-Arm aufgrund des Fortschreitens des Lymphoms. Die Time-to-Event-Analysen, welche die unterschiedliche Expositionsdauer berücksichtigen, zeigen generell keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Pola+BR. Die einzige Ausnahme stellen periphere Neuropathien dar, deren Risiko im Pola+BR-Arm statistisch

signifikant höher war. Diese waren alle milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2) und die Mehrzahl der Ereignisse (65,4 %) bis zum aktuellen Datenschnitt reversibel.

In der Betrachtung der Verträglichkeit wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer bis zum ersten Auftreten eines UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruches aufgrund von UE oder Todesfalles infolge UE festgestellt.

Im Kontext der untersuchten Patientenpopulation und der gezeigten Wirksamkeit zeigt Pola+BR eine Verträglichkeit, die bei der Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) und einer längeren Behandlungszeit insgesamt nicht nachteilig ist.

Zusammenfassung – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Pola+BR hat für R/R DLBCL-Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR einen beträchtlichen Zusatznutzen für das mediane Gesamtüberleben und den Anteil Patienten mit einer kompletten Remission. Das mediane Gesamtüberleben wird auf mehr als das 2,5-fache verlängert (von 4,7 auf 12,4 Monate).

Die Verträglichkeit von Pola+BR ist bei der Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) und einer längeren Behandlungszeit insgesamt nicht nachteilig. Die Ergebnissicherheit entspricht aufgrund der Aussagekraft der Nachweise einem Hinweis.

Gesamthaft ergibt sich für Pola+BR bei R/R DLBCL-Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPEAN PARLIAMENT. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products: 2000 22.01.2000.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 16. August 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 05.03.2019 B2 in Kraft getreten am 6. März 2019; 2019.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation POLIVY: Stand Januar 2020; 2020.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0; 2017.
5. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability, and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma.: Interim Clinical Study Report GO29365 - Report No. 1078954, June 2019.; 2019.
6. clinicalTrials.gov. A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT02257567. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02257567>. [aufgerufen 11.11.2019].
7. EU Clinical Trials Register. A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or ref...: EudraCT Number: 2014-

- 001361-28. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=GO29365>. [aufgerufen 11.11.2019].
8. PharmNet.Bund. 2014-001361-28 A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__. [aufgerufen 11.11.2019].
 9. Sehn LH, Alex F. Herrera, Christopher R. Flowers, Manali K. Kamdar, Andrew McMillan, Mark Hertzberg et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; 2019.
 10. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - A PHASE IB/II STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) OR OBINUTUZUMAB (G) PLUS BENDAMUSTINE (B) IN RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: Version 7; 2019.
 11. F. Hoffmann-La Roche Ltd. FDA Day90Safety-Update; 2019.
 12. Roche Pharma AG. Zusätzliche Outputs; 2019.
 13. Sehn LH, Matasar MJ, Flowers CR. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study: ASH-Abstract. URL: <https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper123449.html>.
 14. Sehn LH, Flowers C, McMillan A, Morschhauser F, Salles GA, Felizzi F. Estimation of long-term survival with polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL): International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) 2019, Lugano; [Kongress-Poster]; 2019.
 15. Mendoza TR, Wang XS, Williams LA, Shi Q, Vichaya EG, Dougherty PM et al. Measuring Therapy-Induced Peripheral Neuropathy: Preliminary Development and Validation of the Treatment-Induced Neuropathy Assessment Scale; 2015.
 16. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 2016; 51(1):51–7.
 17. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017; 52(2):216–21.
 18. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R-O et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse

- large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013; 98(11):1726–31.
19. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014; 93(3):403–9.
 20. Morschhauser F, Flinn IW, Advani RH, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: Final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019; 6(5):e254-e265.
 21. Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L, Bari A, Federico M, Sacchi S. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: A meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1845–58.
 22. Gravanis I, Tzogani K, van Hennik P, Graeff P de, Schmitt P, Mueller-Berghaus J et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist* 2016; 21(1):102–9.
 23. Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular Adverse Events Associated with Antibody-Drug Conjugates in Human Clinical Trials; 2015.
 24. Lucas AT, Robinson R, Schorzman AN, Piscitelli JA, Razo JF, Zamboni WC. Pharmacologic Considerations in the Disposition of Antibodies and Antibody-Drug Conjugates in Preclinical Models and in Patients; 2019.
 25. Wolska-Washer A, Robak T. Safety and Tolerability of Antibody-Drug Conjugates in Cancer. *Drug Saf* 2019; 42(2):295–314.
 26. F. Hoffmann-La Roche Ltd. INVESTIGATOR'S BROCHURE: Version 9; 2018.
 27. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Supplemental Results Report for Study GO29365 - Arm G; 2019; 2019.
 28. Seshadri T, Stakiw J, Pintilie M, Keating A, Crump M, Kuruvilla J. Utility of subsequent conventional dose chemotherapy in relapsed/refractory transplant-eligible patients with diffuse large B-cell lymphoma failing platinum-based salvage chemotherapy. *Hematology* 2008; 13(5):261–6.
 29. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:498–505.
 30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand November 2018; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>.
 31. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trněný M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27):4184–90.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-41 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-41 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Ausführliche Angaben zur in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie GO29365 können dem zugehörigen Studienbericht entnommen werden.

Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: GO29365

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll, Version 7, 02. Oktober 2018, A PHASE IB/II STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) OR OBINUTUZUMAB (G) PLUS BENDAMUSTINE (B) IN RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA	[Prot]
Studienbericht, Report Nr. 1078954, Juni 2019 Interim Clinical Study Report GO29365- A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability, and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma.	[CSR]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Für die Phase II (welche in diesem Dossier betrachtet wird) der Studie GO29365 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die zwei Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde eine Stratifizierung für R/R DLBCL Patienten anhand der Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie vorgenommen [CSR S. 88].

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde mit Hilfe eines interaktiven Sprach- oder einem web-basierten Dialogsystems (IxRS) durchgeführt, wobei permutierte Blöcke verwendet

wurden [CSR S. 88]

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde mit Hilfe eines interaktiven Sprach- oder web-basierten Dialogsystem (IxRS) durchgeführt [CSR S. 88].

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie folgt einem offenen Studiendesign [CSR S. 88].

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie folgt einem offenen Studiendesign [CSR S. 88].

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die im Studienbericht dargestellten Analysen folgen den Analysen, welche im Protokoll [Prot, Kap. 6] präspezifiziert wurden.
Dadurch liegt kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Darstellung der Studiendaten im Studienbericht vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils von Polatuzumab Vedotin wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie GO29365 daher als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben / Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung,

somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist per se unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann auch in einer offenen Studie von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Alle weiteren Kriterien, die zu einer Verzerrung führen können, waren nicht erfüllt. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Komplette Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die komplette Remission wurde von einem unabhängigen Bewertungsgremium (IRC) bewertet, welches verblindet war und keine Informationen über die Studienarmzugehörigkeit der Patienten hatte. [CSR, S.88]

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Komplette Remission erfolgte durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Bewertungsgremium anhand von klar definierten, objektiven Kriterien (modifizierte Lugano-Kriterien). Insgesamt wird daher das Verzerrungspotential für den Endpunkt Komplette Remission als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Neuropathie (TINAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign waren die Patienten (Endpunkterheber) nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Die ITT-Population zu jeder Visite besteht aus den zu diesem Zeitpunkt noch unter Risiko stehenden Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die bis auf Woche 20 durchgängig niedrige Rücklaufquote von unter 70% in beiden Armen ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschliessen. Aufgrund eines Programmierfehlers war es außerdem 9 Monate lang nicht möglich die Baseline Visite auszufüllen, was die Rücklaufquote negativ beeinflusste. [CSR, S. 184]

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit hohem Verzerrungspotential (vgl. Tabelle 4-43)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht *lege artis* und würde auch der Intention der Verträglichkeitsanalyse widersprechen. Die Analyse dieser Endpunkte erfolgte gemäß internationaler Standards auf der Safety-Population. Es wurden alle Patienten, die mindestens einmal eine Studienmedikation erhalten haben, entsprechend ihrer tatsächlichen erhaltenen Studienmedikation analysiert („as treated“). Diese Vorgehensweise wird als adäquat beurteilt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bedingt durch das offene Studiendesign werden bestimmte Verträglichkeitsendpunkte als hoch verzerrt betrachtet, insofern sie nicht mittels objektiver Kriterien erfasst werden können. Hierzu zählen insbesondere unerwünschte Ereignisse, die patientenberichtet sind und durch patientenindividuelle Veränderungen der Wahrnehmung und/oder Empfindungen gekennzeichnet sind.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit niedrigem Verzerrungspotential (vgl. Tabelle 4-43)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Verträglichkeitsanalyse widersprechen. Die Analyse dieser Endpunkte erfolgte gemäß internationaler Standards auf der Safety-Population. Es wurden alle Patienten, die mindestens einmal eine Studienmedikation erhalten haben, entsprechend ihrer tatsächlichen erhaltenen Studienmedikation analysiert („as treated“). Diese Vorgehensweise wird als adäquat beurteilt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Trotz des offenen Studiendesigns und der damit einhergehenden fehlenden Verblindung, existieren für diese Endpunkte weitere objektive Kriterien (z.B. Einteilung der UE nach Schweregrad, schwerwiegenden UE, Laboruntersuchungen) nach denen die Endpunkte bewertet werden. Dadurch kann für diese Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Tabelle 4-43 (Anhang): Verzerrungspotential Verträglichkeitsendpunkte

Endpunkt	Verzerrungspotential
Generelle Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades	hohes Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	niedriges Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse Grad 3	niedriges Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse Grad 4	niedriges Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse Grad 5	niedriges Verzerrungspotential
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedriges Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse, welche zum Behandlungsabbruch führen	hohes Verzerrungspotential
Spezifische Verträglichkeit	
Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	niedriges Verzerrungspotential
Anämie	niedriges Verzerrungspotential
Thrombozytopenie	niedriges Verzerrungspotential
Periphere Neuropathie	hohes Verzerrungspotential
Infektionen	niedriges Verzerrungspotential
Tumorlysesyndrom	niedriges Verzerrungspotential
Hepatische UE	niedriges Verzerrungspotential
Sekundäre maligne Erkrankungen	niedriges Verzerrungspotential
Infusionsbedingte Reaktionen	hohes Verzerrungspotential
Fatigue und Asthenie	hohes Verzerrungspotential
Hyperglykämie	niedriges Verzerrungspotential
Renale UE	niedriges Verzerrungspotential
Gastrointestinale UE	hohes Verzerrungspotential
Pulmonale UE (Interstitielle Lungenerkrankung)	niedriges Verzerrungspotential
Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz	hohes Verzerrungspotential
Alopezie	hohes Verzerrungspotential
Kardiale UE und Arrhythmien	niedriges Verzerrungspotential
Augenerkrankungen	hohes Verzerrungspotential
Geschmacksstörungen	hohes Verzerrungspotential
Arzneimittelinteraktionen (Drug-drug interaction)	hohes Verzerrungspotential
Immunogenität	niedriges Verzerrungspotential
Reproduktionstoxizität	hohes Verzerrungspotential

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
