

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

### Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.

### 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

## Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin

Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2020

**Die vorliegende Version 1.1. vom 07. Juli 2020 ersetzt Version 1.0 der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020.**

Version 1.1. enthält im Vergleich zu Version 1.0 folgende Änderungen:

In Abschnitt 3 wurde eine Korrektur in Tabelle 13 vorgenommen. Konkret geht es um die vorherige Gabe von Bendamustin im Studienarm BR: Korrigiert erhielt kein Studienteilnehmer im Studienarm BR eine vorherige Therapie mit Bendamustin. In Abschnitt 4.2 (S. wurde folglich der Satz „Während im Studienarm BR alle Personen (100 %) zuvor Bendamustin erhalten hatten, war es im Studienarm Pola+BR nur eine Person (2,5 %)“ gestrichen.

Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung. Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabellenverzeichnis.....   | 3  |
| Abbildungsverzeichnis.....   | 5  |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | 6  |
| Hintergrund.....   | 8  |
| 1 Fragestellung.....   | 9  |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....   | 10 |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....   | 10 |
| 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie .....  | 10 |
| 2.3 Endpunkte.....   | 27 |
| 2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....   | 27 |
| 2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten<br>Endpunkte ..... | 29 |
| 2.4 Statistische Methoden .....  | 38 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....                                  | 39 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....  | 41 |
| 3.1 Mortalität.....  | 57 |
| 3.2 Morbidität.....  | 59 |
| 3.3 Lebensqualität .....   | 59 |
| 3.4 Sicherheit.....  | 59 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....  | 73 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Polatuzumab Vedotin.....                     | 73 |
| 4.2 Design und Methodik der Studie .....   | 74 |
| 4.3 Mortalität .....   | 79 |
| 4.4 Morbidität.....  | 80 |
| 4.5 Lebensqualität .....   | 80 |
| 4.6 Sicherheit.....  | 80 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                      | 84 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....  | 85 |
| Referenzen .....   | 88 |
| Anhang 1 .....   | 90 |
| Anhang 2 .....   | 91 |

## Tabellenverzeichnis

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1:  | Übersicht über die Studienbasis zu Polatuzumab Vedotin.....   | 10 |
| Tabelle 2:  | Charakterisierung der Studie GO29365.....   | 10 |
| Tabelle 3:  | Charakterisierung der Intervention und Kontrolle in der Studie GO29365 (Arm C vs. D) .  | 24 |
| Tabelle 4:  | Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) sowie den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) in der Studie GO29365 .....                | 27 |
| Tabelle 5:  | Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....   | 29 |
| Tabelle 6:  | Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....   | 30 |
| Tabelle 7:  | Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....  | 33 |
| Tabelle 8:  | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie GO29365 .....  | 37 |
| Tabelle 9:  | Verzerrungspotential des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der Studie GO29365 .....   | 39 |
| Tabelle 10: | Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie.....  | 40 |
| Tabelle 11: | Allgemeine Angaben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 30. April 2018) .....  | 42 |
| Tabelle 12: | Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation im randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 30. April 2018) .....                    | 43 |
| Tabelle 13: | Charakterisierung des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt: 30. April 2018).....   | 44 |
| Tabelle 14: | Begleiterkrankungen zu Studieneinschluss des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 30. April 2018) .....                          | 48 |
| Tabelle 15: | Begleitmedikationen ( $\geq 30\%$ ) des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 30. April 2018).....                                | 49 |
| Tabelle 16: | Allgemeine Angaben für den nicht-vergleichenden Studienarm G der GO29365-Studie (Datenschnitt: 15. März 2019).....  | 50 |
| Tabelle 17: | Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation im nicht-vergleichenden Studienarm G der GO29365-Studie (Datenschnitt: 15. März 2019) .....  | 51 |
| Tabelle 18: | Charakterisierung für den nicht-vergleichenden Studienarm G der GO29365-Studie (Datenschnitt: 15. März 2019).....   | 52 |
| Tabelle 19: | Gesamtüberleben für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt 30.04.2018 und 11.10.2018) .....   | 57 |
| Tabelle 20: | Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und Studienarm D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.10.2018) ..... | 60 |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 21: SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.10.2018).....                     | 63 |
| Tabelle 22: (Prä-)spezifizierte UE von besonderem Interesse für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.10.2018)..... | 65 |
| Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019).....                                  | 67 |
| Tabelle 24: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019).....   | 68 |
| Tabelle 25: UE des Schweregrades $\geq 3$ mit Inzidenz $\geq 5$ % für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019).....                                   | 69 |
| Tabelle 26: SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019).....   | 70 |
| Tabelle 27: (Prä-)spezifizierte UE von besonderem Interesse für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019).....   | 71 |
| Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der Studie GO29365 .....   | 85 |
| Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der Studie GO29365 .....  | 86 |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Sicherheit-Run-in-Phase Ib der Studie GO29365 [3] .....  | 11 |
| Abbildung 2: Phase II der Studie GO29365 – Randomisierungs- und Expansionsphase [3] .....   | 12 |
| Abbildung 3: Phase II der Studie GO29365 – lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin [3] .....  | 13 |
| Abbildung 4: Patientenfluss GO29365 der Studienarme C und D zum Datenschnitt 30.04.2018 gemäß CONSORT [13] .....  | 21 |
| Abbildung 5: Dosisschema im Interventionsarm der Studie GO29365.....  | 24 |
| Abbildung 6: Dosisschema im Kontrollarm der Studie GO29365.....   | 24 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [5].....   | 58 |
| Abbildung 8: Ereigniszeitanalyse für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen des CTCAE- Grades 3 des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [10].....          | 61 |
| Abbildung 9: Ereigniszeitanalyse für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen des CTCAE- Grades 3–4 des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [10].....        | 61 |
| Abbildung 10: Ereigniszeitanalyse für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen des CTCAE- Grades 5 des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [10].....         | 62 |
| Abbildung 11: Ereigniszeitanalyse für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [10].....             | 62 |
| Abbildung 12: Ereigniszeitanalyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [10]..... | 63 |
| Abbildung 13: Neuropathiefragebogen (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale, TINAS) gemäß Studienunterlagen der GO29365-Studie [5].....  | 90 |
| Abbildung 14: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [13] .....                              | 91 |

## Abkürzungsverzeichnis

|             |   |
|-------------|---|
| AESI        | Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) |
| ARR         | Absolute Risikoreduktion  |
| BG          | Bendamustin + Obinutuzumab  |
| BOR         | Best overall response (bestes Gesamtansprechen)                                       |
| BR          | Bendamustin + Rituximab   |
| CINAS/CNAS  | Chemotherapy-Induced Neuropathy Assessment Scale                                      |
| CR          | Complete Response (komplettes Ansprechen)   |
| DLBCL       | Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)                  |
| DOR         | Duration of response (Dauer des Ansprechens)  |
| ECOG        | Eastern Cooperative Oncology Group  |
| ECOG-PS     | ECOG Performance Status   |
| EFS         | Event-free survival (ereignisfreies Überleben)  |
| EMA         | European Medicines Agency   |
| EPAR        | European Public Assessment Report   |
| FDA         | U. S. Food and Drug Administration  |
| FL          | Follikuläres Lymphom  |
| G-BA        | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV         | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| HSCT        | Hematopoietic stem cell transplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation)    |
| HR          | Hazard Ratio  |
| 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  |
| MedDRA      | Medical Dictionary for Regulatory Activities  |
| MTC         | Mixed Treatment Comparison  |
| MW          | Mittelwert  |
| N           | Anzahl  |
| NB          | Nutzenbewertung   |
| NCI – CTCAE | National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events            |
| OR          | Odds Ratio  |

|            |  |
|------------|--|
| OS         | Overall Survival (Gesamtüberleben)                                   |
| PFS        | Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)             |
| Pola       | Polatuzumab Vedotin  |
| PRA        | Primary Response Assessment  |
| PT         | Preferred Term/s   |
| pU         | Pharmazeutischer Unternehmer   |
| RCT        | Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n) |
| R/R        | Rezidivierend/refraktär  |
| SCT        | Stem cell transplantation (Stammzelltransplantation)                 |
| SGB        | Sozialgesetzbuch   |
| SOC        | Systemorganklasse/n  |
| SUE        | Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se                          |
| TINAS/TNAS | Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale                          |
| TTE        | Time-To-Event  |
| UE         | Unerwünschte/s Ereignis/se   |
| VerfO      | Verfahrensordnung  |

## Hintergrund

Polatuzumab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin in seiner Sitzung am 05. Mai 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. Januar 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Polatuzumab Vedotin (Polivy®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Gemäß zentralem Zulassungsverfahren erhielt Polatuzumab Vedotin (Polivy®) am 16. Januar 2020 eine bedingte Marktzulassung (conditional marketing authorisation). Nähere Informationen siehe Kapitel 4.1.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis zu Polatuzumab Vedotin

| Studiename (Nummer)                             | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet | Studie relevant für NB | Gründe, warum Studie nicht relevant für NB |
|---|---------------------------------------|---|------------------------|--|
| <i>Studie zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin</i> |                                       |   |                        |  |
| GO29365 <sup>1)</sup>                           | Ja                                    | Ja  | Ja                     | -  |

<sup>1)</sup> Hierbei handelt es sich um die für die Nutzenbewertung relevante Zulassungsstudie.

Abkürzungen: NB: Nutzenbewertung; pU: pharmazeutisches Unternehmen

**Zur Nutzenbewertung für Polatuzumab Vedotin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:**

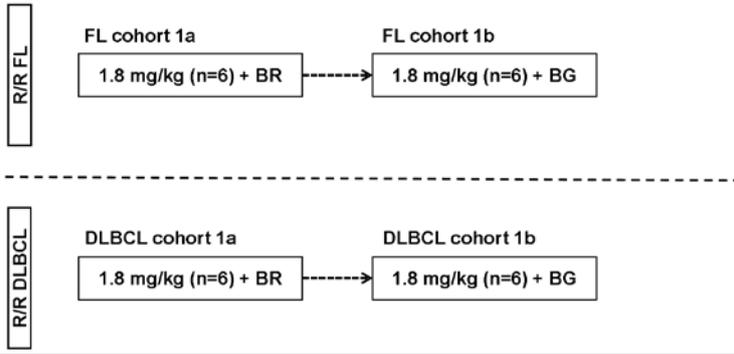
- Herstellerdossier zu Polatuzumab Vedotin [11]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie GO29365 [4,5,6,7,8]
- Zusatzanalysen der Studie GO29365 [10]
- Weitere eingereichte Publikationen: Sehn LH et al. (2020): Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [13], Mendoza TR et al. (2015): Measuring Therapy-Induced Peripheral Neuropathy: Preliminary Development and Validation of the Treatment-Induced Neuropathy Assessment Scale [9].

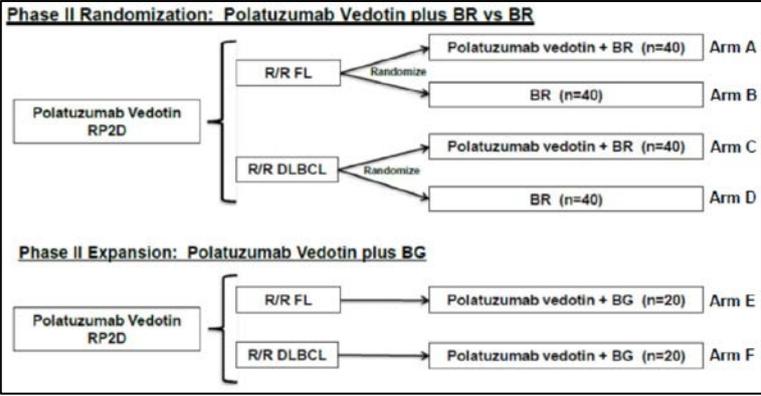
### 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Polatuzumab Vedotin basieren auf der Zulassungsstudie GO29365. Die Studie inklusive der relevanten Studienarme und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie GO29365

| Charakteristikum | Beschreibung  |
|------------------|---|
| <b>Design</b>    | Die Studie GO29365 ist eine noch laufende multizentrische, offene Phase-Ib/II-Studie. Das Ziel der Studie besteht darin, die Sicherheit, Verträglichkeit und Anti-Tumor-Aktivität von Polatuzumab Vedotin (Pola) in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) oder Bendamustin und Obinutuzumab (BG) bei erwachsenen Personen mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder R/R follikulärem Lymphom (FL) zu untersuchen. |

| Charakteristikum | Beschreibung  |
|------------------|---|
|                  | <p>Geeignete Patientinnen und Patienten kamen nicht für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) in Frage und mussten mindestens eine Therapie erhalten haben, auf die sie eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung bekamen.</p> <p>Die Studie GO29365 besteht aus zwei Phasen, die nacheinander und getrennt in Kohorten von Personen mit R/R FL und R/R DLBCL-Histologien durchgeführt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit-Run-in-Phase Ib (Dosisfindung für Phase II)</li> <li>• Phase II</li> </ul> <p><u>Sicherheit-Run-in-Phase Ib</u></p> <p>Das primäre Ziel dieser Phase besteht darin, die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik, getrennt für jeden Lymphom-Subtyp (R/R FL und R/R DLBCL), hinsichtlich der Kombination von Pola+BR und Pola+BG zu bewerten sowie die empfohlene Dosis für die Phase II zu identifizieren. Die Personen wurden getrennt nach R/R FL- und R/R DLBCL-Histologie in die Phase Ib eingeschlossen. Die Dosis für Pola beträgt 1,8 mg/kg. Kohorte 1a (R/R FL und R/R DLBCL) bezieht sich auf die Kohorte, die BR erhält. Kohorte 1b (R/R FL und R/R DLBCL) bezieht sich auf die Kohorte, die BG erhält (siehe Abbildung 1).</p> <div data-bbox="416 927 1177 1319" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>Phase Ib:</b> Safety Run-in Separate FL (n=12) and DLBCL (n=12) cohorts</p>  <pre> graph LR     subgraph R/R_FL [R/R FL]         FL1a[FL cohort 1a<br/>1.8 mg/kg (n=6) + BR]         FL1b[FL cohort 1b<br/>1.8 mg/kg (n=6) + BG]         FL1a -.-&gt; FL1b     end     subgraph R/R_DLBCL [R/R DLBCL]         DLBCL1a[DLBCL cohort 1a<br/>1.8 mg/kg (n=6) + BR]         DLBCL1b[DLBCL cohort 1b<br/>1.8 mg/kg (n=6) + BG]         DLBCL1a -.-&gt; DLBCL1b     end </pre> </div> <p><i>Abbildung 1: Sicherheit-Run-in-Phase Ib der Studie GO29365 [3]</i></p> <p><u>Phase II (Arm A–F)</u></p> <p>Das primäre Ziel dieser Phase II besteht darin, die Wirksamkeit, getrennt für jeden Lymphom-Subtyp (R/R FL und R/R DLBCL), hinsichtlich der Kombination von Pola+BR und Pola+BG zu bewerten. Die Phase II besteht aus einer Randomisierungs- und einer nicht-randomisierten Expansionsphase.</p> <p>In der Randomisierungsphase erfolgt, getrennt nach R/R FL (Arm A vs. B) und R/R DLBCL (Arm C vs. D), die Bewertung für die Kombinationstherapie aus Pola+BR gegenüber der Kombinationstherapie BR. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mit Hilfe eines interaktiven Sprach- oder web-basierten Dialogsystems (IxRS), wobei permutierte Blöcke verwendet wurden. Für die Studienarme A vs. B (R/R FL) und C vs. D (R/R DLBCL) erfolgte eine Stratifizierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie ≤ 12 vs &gt; 12 Monate</li> <li>• Krankheitslast: hoch vs. niedrig (betrifft nur die R/R-FL-Kohorte)</li> </ul> <p>In der nicht-randomisierten Expansionsphase erfolgt, getrennt nach R/R FL und R/R DLBCL-Histologie, die Bewertung für Pola+BG (siehe Abbildung 2).</p> |

| Charakteristikum | Beschreibung   |
|------------------|--|
|                  | <p><b>Phase II Randomization: Polatuzumab Vedotin plus BR vs BR</b></p>  <p><b>Phase II Expansion: Polatuzumab Vedotin plus BG</b></p> <p>Abbildung 2: Phase II der Studie GO29365 – Randomisierungs- und Expansionsphase [3]</p> <p><b>Hinweis:</b> Für die Nutzenbewertung ist dabei gemäß der Zulassung für Polatuzumab Vedotin [12] der randomisiert kontrollierte Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) mit der liquiden Formulierung (100 mg/10 ml; v.01) von Pola bewertungsrelevant. Angemerkt sei, dass gemäß Fachinformation von Polatuzumab Vedotin keine liquide Formulierung, sondern eine lyophilisierte Formulierung (siehe Arm G–H) zugelassen ist.</p> <p><u>Phase II (Arm G–H)</u></p> <p>Mit der Protokollversion 5.0 (Arm G, 16. November 2017) und Protokollversion 6.0 (Arm H, 31. Mai 2018) wurde geplant, zwei zusätzliche R/R-DLBCL-Kohorten hinzuzufügen, welche eine neue und damit finale lyophilisierte Formulierung gemäß Zulassung von Polatuzumab Vedotin (140 mg/Durchstechflasche) in Kombination mit BR erhalten sollten. Der pU begründet dies damit, dass die in den Studienarmen zuvor verwendete liquide Formulierung bei der Verdünnung nicht stabil genug war. Die neue einarmige Kohorte (Arm G) wurde im November 2017 für R/R DLBCL mit dem primären Ziel hinzugefügt, Daten zur Pharmakokinetik (PK) und Sicherheit zu liefern, um die lyophilisierte kommerzielle Formulierung klinisch zu bewerten.</p> <p>Im Oktober 2018 wurde der Arm H hinzugefügt, um zusätzliche klinische Erfahrungen mit der lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin plus BR bei etwa weiteren 60 R/R DLBCL-Patientinnen und -Patienten zu sammeln, um damit das von der EMA erhaltene Feedback bezüglich der begrenzten Stichprobengröße aus der Zulassungsstudie zu berücksichtigen.</p> <p>Das primäre Ziel von Arm G ist die Bewertung der Pharmakokinetik und Sicherheit, während die Bewertung der Wirksamkeit ein sekundäres Ziel darstellt (siehe Abbildung 3). Beide Studienarme sind für die Beurteilung von Polatuzumab Vedotin in der Indikation relevant. Derzeit liegen jedoch nur erste Ergebnisse für Arm G vor; Ergebnisse von Arm H werden für das dritte Quartal 2020 erwartet (Studienunterlagen für Arm H wurden vom pU nicht miteingereicht).</p> |

| Charakteristikum  | Beschreibung  |
|-------------------|---|
|                   | <div data-bbox="416 376 1177 483" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>Phase II New Formulation Cohort: Polatuzumab Vedotin (Lyophilized) plus BR</b></p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">R/R DLBCL</div> <div style="font-size: 24px;">→</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">           Polatuzumab vedotin (lyophilized) <sup>3</sup>+BR<br/>           (n=40)<sup>a</sup> </div> <div style="margin-left: 20px;">Arm G</div> </div> </div> <p><i>Abbildung 3: Phase II der Studie GO29365 – lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin [3]</i></p> <p><b>Hinweis:</b> Für die Nutzenbewertung ist der Studienarm G mit der lyophilisierten Formulierung (140 mg/Durchstechflasche; v.1.0) entsprechend der Zulassung für Polatuzumab Vedotin [12] bewertungsrelevant.</p>  |
| <b>Population</b> | <p><i>Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf die gemäß Zulassungsstatus erwachsenen Personen mit DLBCL.</i></p> <p><b>Wesentliche Einschlusskriterien für DLBCL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch bestätigte DLBCL mittels Lymphknoten-Biopsie</li> <li>• Mindestens eine vorherige Therapie für DLBCL, auf die die Patienten und Patientinnen ein Rezidiv oder eine Refraktärität entwickelten und die nicht für eine HSCT in Frage kommen</li> <li>• Personen, die für eine Zweitlinien-Stammzelltransplantation (SCT) nicht in Frage kamen, mit progressiver Erkrankung oder keinem Ansprechen (stabile Erkrankung) &lt; 6 Monate nach Beginn der ersten Therapie (2L-refraktär)</li> <li>• Personen, die für eine Zweitlinien-SCT nicht in Frage kamen, mit einem Krankheitsrezidiv nach anfänglichem Ansprechen ≥ 6 Monate nach Beginn der Ersttherapie (2L-Rezidiv)</li> <li>• Personen, die für eine Drittlinien-SCT (oder darüber hinaus) nicht in Frage kamen, mit progressiver Erkrankung oder keinem Ansprechen (stabile Erkrankung) &lt; 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie (3L+refraktär)</li> <li>• Personen, die nach dem ersten Ansprechen nicht für eine Drittlinien-SCT (oder darüber hinaus) in Frage kamen, mit einem Krankheitsrezidiv nach dem ersten Ansprechen ≥ 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie (3L+Rezidiv)</li> <li>• Wenn die Person zuvor Bendamustin erhalten hat, muss die Ansprechdauer &gt; 1 Jahr gewesen sein (bei Personen, die nach einer früheren Behandlung ein Rezidiv erlitten haben)</li> <li>• Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion auf dem Bildgebungsscan, definiert als &gt; 1,5 cm in ihrer längsten Dimension</li> <li>• Bestätigte Verfügbarkeit von archiviertem oder frisch entnommenem Tumorgewebe vor der Aufnahme in die Studie</li> <li>• Lebenserwartung von mindestens 24 Wochen</li> <li>• ECOG-PS 0,1 oder 2</li> <li>• Adäquate hämatologische Funktion, es sei denn, die inadäquate Funktion ist auf eine Grunderkrankung zurückzuführen, wie z. B. eine ausgedehnte Knochenmarksbeteiligung oder eine Hypersplenie, die auf die Beteiligung der Milz durch ein Lymphom zurückzuführen ist. Eine adäquate hämatologische Funktion wurde wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämoglobin ≥ 9g/dL</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>○ Thrombozytenzahl ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul> </li> </ul> |

| Charakteris-<br>tikum                                       | Beschreibung  |
|---|---|
|   | <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien für DLBCL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte schwerer allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen auf humanisierte oder murine MAbs (oder rekombinante antikörperbezogene Fusionsproteine) oder bekannte Empfindlichkeit oder Allergien gegen murine Produkte</li> <li>• Kontraindikation für Bendamustin, Rituximab oder Obinutuzumab</li> <li>• Empfindlichkeit gegenüber Mannit (Mannit ist ein Hilfsstoff in Bendamustin)</li> <li>• Vorheriger Gebrauch eines MAb, Radioimmunkonjugats oder ADC innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 4 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, vor Zyklus 1 Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alle akuten, klinisch relevanten behandlungsbedingten Toxizitäten aus der vorherigen Therapie, mit Ausnahme der Alopezie, müssen vor dem Zyklus 1 Tag 1 auf den Grad <math>\leq 2</math> abgeklungen sein</li> </ul> </li> <li>• Anwendung von Kortikosteroiden <math>&gt; 30</math> mg/Tag Prednison oder gleichwertige Präparate, für andere Zwecke als die Kontrolle der Lymphomsymptome <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Personen, die eine Kortikosteroidbehandlung <math>\leq 30</math> mg/Tag Prednison oder eine gleichwertige Behandlung erhalten, müssen vor der Aufnahme in die Studie und dem Beginn der Therapie nachweislich eine stabile Dosis erhalten haben (Zyklus 1 Tag 1).</li> </ul> </li> <li>• Abschluss der autologen SCT innerhalb von 100 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1</li> <li>• Vorherige allogene SCT</li> <li>• Eignung für autologe SCT</li> <li>• Geschichte einer Transformation der Indolenzkrankheit in DLBCL</li> <li>• Primäres oder sekundäres Lymphom des Zentralnervensystems (ZNS)</li> <li>• Aktueller Grad <math>&gt; 1</math> PN</li> <li>• Jeder der folgenden abnormalen Laborwerte, es sei denn, abnormale Laborwerte sind laut Untersucher auf ein zugrundeliegendes Lymphom zurückzuführen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kreatinin <math>&gt; 1,5</math> x obere Grenze des Normalen (ULN) oder eine gemessene Kreatinin-Clearance <math>&lt; 40</math> mL/min</li> <li>○ Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>&gt; 2,5</math> x ULN</li> <li>○ Gesamt-Bilirubin <math>\geq 1,5</math> x ULN</li> <li>○ Personen mit der dokumentierten Gilbert-Erkrankung könnten aufgenommen werden, wenn das Gesamtbilirubin 3 x ULN beträgt</li> <li>○ Internationales normalisiertes Verhältnis (INR) oder Prothrombinzeit <math>&gt; 1,5</math> x ULN bei fehlender therapeutischer Antikoagulation</li> <li>○ Partielle Thromboplastinzeit (PTT) oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) <math>&gt; 1,5</math> x ULN in Abwesenheit eines Lupus-Antikoagulans</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b> | <p><i>Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf die gemäß Zulassungsstatus R/R DLBCL-Kohorten.</i></p> <p><b>Studie GO29365</b><br/> Screening: k. A.<br/> Eingeschlossen: insgesamt 225 Personen (A–F)</p> <p><u>Phase Ib (n = 24 Personen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1b: R/R DLBCL = 12 Personen (6 Pola+BR, 6 Pola+BG)</li> </ul>   |

| Charakteris-<br>tikum                            | Beschreibung   |
|--|--|
|  | <p><u>Phase II randomisiert (n = 160 Personen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte C+D: R/R DLBCL = 80 Personen (40 Pola+BR, 40 BR)</li> </ul> <p><u>Phase II Expansion (n = 41 Personen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte F: R/R DLBCL = 21 Personen (Pola+BG)</li> </ul> <p><b>Studie GO29365 (Arm G)</b><br/>Screening: k. A.<br/>Eingeschlossen: 42 (Datenschnitt: 15. März 2019)</p>   |
| <b>Ort und<br/>Zeitraum der<br/>Durchführung</b> | <p><b>Studie GO29365 (Arm A–F)</b><br/>Die Studie GO29365 (Arm A–F) wurde an 54 Zentren (USA: 12; Frankreich: 6; Spanien: 5; Australien: 4; Kanada: 4; Tschechische Republik: 4; Italien: 4; Türkei: 4; Vereinigtes Königreich: 3; Ungarn: 3; Deutschland: 2; Korea: 2; Niederlande: 1) durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste/r Patient/in gescreent: k. A.</li> <li>• Erste/r Patient/in eingeschlossen: 15.10.2014</li> <li>• Letzte/r Patient/in eingeschlossen: 13.09.2016</li> </ul> <p><b>Studie GO29365 (Arm C und D)</b><br/>Angaben, in welchen Studienzentren die Studienarme C und D stattgefunden haben, finden sich nicht in den Studienunterlagen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste/r Patient/in gescreent: k. A.</li> <li>• Erste/r Patient/in eingeschlossen: k. A.</li> <li>• Letzte/r Patient/in eingeschlossen: k. A.</li> <li>• Erste/r Patient/in erhält erste Dosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studienarm C: 16.11.2015</li> <li>○ Studienarm D: 08.07.2015</li> </ul> </li> <li>• Letzte/r Patient/in erhält letzte Dosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studienarm C: 17.10.2016</li> <li>○ Studienarm D: 18.10.2016</li> </ul> </li> <li>• Letzte/r Patient/in, letzte Visite (Studienende): Studie läuft noch</li> </ul> <p><b>Studie GO29365 (Arm G)</b><br/>Die Studie wurde in sieben Ländern durchgeführt: Australien, Kanada, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Türkei und USA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste/r Patient/in eingeschlossen: 05.03.2018</li> <li>• Letzte/r Patient/in eingeschlossen: k. A.</li> <li>• Erste/r Patient/in erhält erste Dosis: k. A.</li> <li>• Erste/r Patient/in erhält erste Dosis: k. A.</li> <li>• Letzte/r Patient/in, letzte Visite (Studienende): Studie läuft noch</li> </ul> |

| Charakteristikum   | Beschreibung  |
|--|---|
|  | <p><b>Datenschnitte:</b></p> <p><u>Studie GO29365 (Arm A–F)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Datenschnitt vom 3. Mai 2017: Dieser Datenschnitt erfolgte, wie im Protokoll festgelegt, nachdem für alle Personen das Primary Response Assessment (PRA)<sup>1</sup> durchgeführt wurde (11. April 2017). An diesem präspezifizierten Zeitpunkt wurde die primäre Analyse für die Bestimmung des Tumoransprechens durchgeführt. Daten für diesen Datenschnitt wurden von Seiten des pU nicht eingereicht.</li> <li>• 2. Datenschnitt vom 30. April 2018: Dieser Datenschnitt erfasst die Ergebnisse ein Jahr nach PRA und wurde mit der Zulassungsbehörde (EMA, European Medicines Agency) vereinbart. Die Studienunterlagen für diesen Datenschnitt wurden vom pU eingereicht. Die Ergebnisse in Modul 4 für die Endpunkte Gesamtüberleben, Komplettes Ansprechen und Neuropathie (TINAS) basieren auf diesem Datenschnitt.</li> <li>• 3. Datenschnitt vom 11. Oktober 2018: Dieser Datenschnitt liegt dem behördlich geforderten 90-Day-Safety-Update für die FDA zugrunde und wurde vom pU miteingereicht. Die Ergebnisse in Modul 4 für die Sicherheitsendpunkte basieren auf diesem Datenschnitt. Zusätzlich wurden zu diesem Datenschnitt noch Zusatzanalysen durch den pU eingereicht, die darüber hinaus Ergebnisse zum Gesamtüberleben beinhalten. Angaben zu anderen vom pU präspezifizierten Endpunkten liegen zu diesem Datenschnitt nicht vor.</li> </ul> <p><u>Studie GO29365 (Arm G)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Datenschnitt vom 29. Mai 2018: Vom pU wurden dazu keine Unterlagen eingereicht.</li> <li>• 2. Datenschnitt vom 11. Oktober 2018: Siehe Datenschnitt Studie GO29365 (Arm A–F)</li> <li>• 3. Datenschnitt vom 15. November 2018: Vom pU wurden dazu keine Unterlagen eingereicht.</li> <li>• 4. Datenschnitt vom 15. März 2019: Dieser Datenschnitt umfasst das PRA für alle in Studienarm G eingeschlossenen Personen.</li> </ul> <p>Die Studie GO29365 läuft noch. Das Ende der Studie ist der Zeitpunkt, an dem alle in die Studie eingeschriebenen Personen entweder mindestens zwei Jahre nach dem Besuch des Behandlungsabschlusses nachbeobachtet worden sind oder die Studie abgebrochen haben.</p> |
| <b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b> | <p><i>Die Darstellung der nachfolgenden Endpunkte bezieht sich auf die Protokollversion 7.0 (02.10.2018).</i></p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p><u>Studie GO29365 (Arm C und D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplettes Ansprechen zum PRA (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation) gemessen mittels PET-CT und beurteilt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium</li> </ul>  |

<sup>1</sup> PRA stellt die Untersuchung 6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation dar.

| Charakteris-<br>tikum | Beschreibung  |
|-----------------------|---|
|                       | <p><u>Studie GO29365 (Arm G)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik sowie Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p><u>Studie GO29365 (Arm C und D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplettes Ansprechen zum PRA gemessen mittels PET-CT und beurteilt durch Untersucher</li> <li>• Komplettes Ansprechen zum PRA gemessen mittels CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Objektives Ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen) zum PRA gemessen mittels PET-CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Objektives Ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen) zum PRA gemessen mittels CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Bestes objektives Ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen) während der Studie entweder mittels PET-CT oder CT und beurteilt durch Untersucher</li> <li>• Bestes objektives Ansprechen, Dauer des Ansprechens und progressionsfreies Überleben PFS mittels PET-CT oder CT beurteilt durch unabhängiges Bewertungsgremium</li> </ul> <p><u>Studie GO29365 (Arm G)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplettes Ansprechen zum PRA gemessen mittels PET-CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Komplettes Ansprechen zum PRA gemessen mittels CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Objektives Ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen) zum PRA gemessen mittels PET-CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Gesamtansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen) zum PRA gemessen mittels CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Bestes objektives Ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen) während der Studie entweder mittels PET-CT oder CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Dauer des Ansprechens entweder mittels PET-CT oder CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Progressionsfreies Überleben mittels PET-CT oder CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium</li> <li>• Ereignisfreies Überleben mittels PET-CT oder CT und beurteilt durch Untersucher</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p><u>Studie GO29365 (Arm C und D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Ansprechens mittels PET-CT oder CT beurteilt durch Untersucher</li> <li>• Progressionsfreies Überleben mittels PET-CT oder CT beurteilt durch Untersucher</li> <li>• Ereignisfreies Überleben mittels PET-CT oder CT beurteilt durch Untersucher</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> |

| Charakteristikum          | Beschreibung   |
|---------------------------|--|
|                           | <p><u>Studie GO29365 (Arm G)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine (Die zuvor in der Protokollversion 6.0 festgelegten explorativen Endpunkte: Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben, ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden mit Protokollversion 7.0 als sekundäre Endpunkte definiert.)</li> </ul> <p><b>Patient Reported Outcomes (PROs)</b></p> <p><u>Studie GO29365 (Arm C und D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropathiefragebogen (TINAS)</li> </ul> <p><u>Studie GO29365 (Arm G)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <p><u>Studie GO29365 (Arm C und D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> <li>Laborergebnisse</li> <li>EKGs</li> <li>Vitalparameter (Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Pulsoxymetrie und Blutdruck)</li> <li>Immunogenität (gemessen durch die Bildung von Antikörpern gegen Medikamente (ADAs))</li> <li>Potentielle Zusammenhänge zwischen ADAs und anderen Endpunkten (z. B. PK, Wirksamkeit, Sicherheit)</li> </ul> <p><u>Studie GO29365 (Arm G)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheit und Verträglichkeit wurden als primärer Endpunkt definiert und beinhalten weitestgehend die gleichen Aspekte analog zur Studie GO29365 (Arm C und D): Auf eine Messung potentieller Zusammenhänge zwischen ADS und anderen Endpunkten finden sich in den Studienunterlagen zu Studienarm G keine Hinweise.</li> </ul> |
| <b>Subgruppenanalysen</b> | <p>Es wurden keine Subgruppen präspezifiziert.</p> <p><u>Studie GO29365 (Arm C und D)</u></p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurden post hoc folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Altersgruppen (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>Ethnie (weiß vs. asiatisch vs. Ureinwohner Nordamerikas oder Indigene aus Alaska vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. unbekannt)</li> <li>ECOG-PS zu Baseline (≥ 2 vs. 0 oder 1)</li> <li>Ann-Arbor-Stadium bei Studieneinschluss (Stadium 1/2 vs. 3/4)</li> <li>Bulky-Erkrankung (&lt; 7,5 cm) zu Baseline (ja vs. nein)</li> <li>Refraktär auf die vorherige Krebstherapie (ja vs. nein)</li> <li>Vorherige Anti-Lymphom-Behandlung nach Linien (≥ 2 vs. 1)</li> <li>IPI bei Studieneinschluss (≥ 3 vs. &lt; 3)</li> <li>Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie* (&gt; 12 vs. ≤ 12 Monate)</li> <li>Extranodale Beteiligung bei Studieneinschluss (ja vs. nein)</li> </ul>   |

| Charakteristikum | Beschreibung  |
|------------------|---|
|                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Knochenmarktransplantation (ja vs. nein)</li> <li>• WHO-2016-DLBCL-Status (Histogenix) (ABC vs. GCB)</li> </ul> <p><i>*Stratifizierungsvariable</i></p> <p><u>Studie GO29365 (Arm G)</u></p> <p>Für den Endpunkt komplettes Ansprechen gemessen mittels PET-CT wurden post hoc folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl vorherige Therapielinien und Rezidiv- bzw. Refraktärstatus (beurteilt durch Untersucher)</li> <li>• Anzahl vorherige Therapielinien und Rezidiv- bzw. Refraktärstatus (beurteilt durch unabhängiges Bewertungsgremium)</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden post hoc Analysen zum Endpunkt komplettes Ansprechen für den Vergleich des Studienarms C (Pola+BR, N = 40) und Studienarms G (Pola+BR, N = 42) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplettes Ansprechen zum PRA gemessen mittels PET-CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium nach vorherigen Therapielinien (1 und 2+)</li> <li>• Komplettes Ansprechen zum PRA gemessen mittels PET-CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium nach Rezidiv bzw. Refraktärstatus</li> <li>• Komplettes Ansprechen zum PRA gemessen mittels PET-CT und beurteilt durch Untersucher und unabhängiges Bewertungsgremium nach Therapielinie (1 und 2+) sowie nach Rezidiv- bzw. Refraktärstatus</li> </ul> |

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BG: Bendamustin, Obinutuzumab; BR: Bendamustin, Rituximab; CT: Computertomographie; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; FL: Follikuläres Lymphom; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; INR: International Normalized Ratio; MAb: Monoklonale Antikörper; IPI: Internationaler Prognostischer Index; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie plus Computertomographie; PK: Pharmakokinetik; PN: periphere Neuropathie; Pola: Polatuzumab Vedotin; Pola+BG: Polatuzumab Vedotin + Obinutuzumab, Rituximab; Pola+BR: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin, Rituximab; Q: Quartal; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; R/R: rezidivierend/refraktär; RP2D: recommended Phase 2 dose; SCT: Stammzelltransplantation; ULN: obere Normalgrenze; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: zentrales Nervensystem.

Für die Nutzenbewertung sind aus der Studie GO29365 ausschließlich der randomisiert kontrollierte Vergleich der Studienarme C und D mit der liquiden Formulierung sowie der einarmige Studienarm G mit der lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin bewertungsrelevant. Vor dem Hintergrund der Fachinformation zu Polatuzumab Vedotin ist eine lyophilisierte Formulierung, wie in Studienarm G, zugelassen. Somit entspricht die verwendete Formulierung in den Studienarmen C und D nicht der Zulassung gemäß Fachinformation. Der Patientenfluss für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D ist in Abbildung 4 abgebildet. Für den Studienarm G gibt es keine graphische Darstellung des Patientenflusses.

Zentrales Einschlusskriterium in die Studie GO29365 (Studienarme C und D sowie Studienarm G) war eine histologisch bestätigte DLBCL mittels Lymphknoten-Biopsie. Darüber hinaus durften die Studienteilnehmenden nicht mehr für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen und mussten auf mindestens eine vorherige Therapie ein Rezidiv oder eine Refraktärität entwickelt haben.

Der pU legt im Nutzendossier Ergebnisse zu drei Datenschnitten für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D vor (siehe Tabelle 2). Der erste Datenschnitt vom 03. Mai 2017

stellt die primäre Analyse zum PRA (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation) dar. Für diesen Datenschnitt wurden vom pU keine Unterlagen eingereicht.

Die Datenschnitte vom 30. April 2018 und 11. Oktober 2018 wurden mit den Zulassungsbehörden (EMA, FDA) vereinbart bzw. gefordert. Dabei liegen für den erstgenannten Datenschnitt vom 30. April 2018 Angaben in Form eines Studienberichts für alle Endpunkte vor. Dieser beinhaltet inkonsistente Angaben zur Durchführung des PRA: So wird in den Studienunterlagen und dem Modul 4 des Nutzendossiers adressiert, dass dieser Datenschnitt die Ergebnisse ein Jahr nach der Finalisierung des PRA durch alle Patientinnen und Patienten in Arm A–F abbildet. In Modul 4 wird ein erster Datenschnitt der Studie zum 03. Mai 2017 zeitnah zu ebendieser Finalisierung aller PRA (am 11. April 2017) berichtet. Daher ist nicht ersichtlich, warum keine Analysen zum ersten Datenschnitt vorliegen und sich die jeweiligen berichteten Ergebnisse zu Endpunkten am PRA in den Studienunterlagen auf den Datenschnitt vom 30. April 2018 (1 Jahr nach PRA-Finalisierung) und nicht den ersten Datenschnitt vom 03. Mai 2017 (PRA-Finalisierung) beziehen.

Für den letztgenannten Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 liegen Angaben in Form eines Studienberichts für die Sicherheitsendpunkte vor. Kritisch anzumerken ist, dass zu diesem Datenschnitt die Studienarme der R/R-DLBCL-Kohorte aus der Phase Ib (n = 6) und Phase II (Studienarm C, n = 39) für die Sicherheitspopulation (n = 45) zusammengefasst und somit die Randomisierungssequenz verletzt wurde. Darüber hinaus wurden vom pU Zusatzanalysen eingereicht, die für den Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 Analysen zu einer selektiven Auswahl an Sicherheitsendpunkten (SUE und UE von besonderem Interesse) und zum Gesamtüberleben für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D beinhalten. Andere präspezifizierte Endpunkte wurden zu diesem Datenschnitt nicht analysiert. Für alle anderen Sicherheitsendpunkte (UE und UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT) liegen nur Daten für die gepoolte Studienpopulation (n = 45) vor. Eine Rationale für das Zusammenfassen und die Analyse der gepoolten Studienpopulationen fehlt.

Somit wird für die vorliegende Nutzenbewertung auf den Datenschnitt vom *30. April 2018* und nur partiell auf den Datenschnitt vom *11. Oktober 2018* zurückgegriffen. Für den einarmigen Studienarm G legt der pU einen Datenschnitt vom *15. März 2019* vor, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wird.

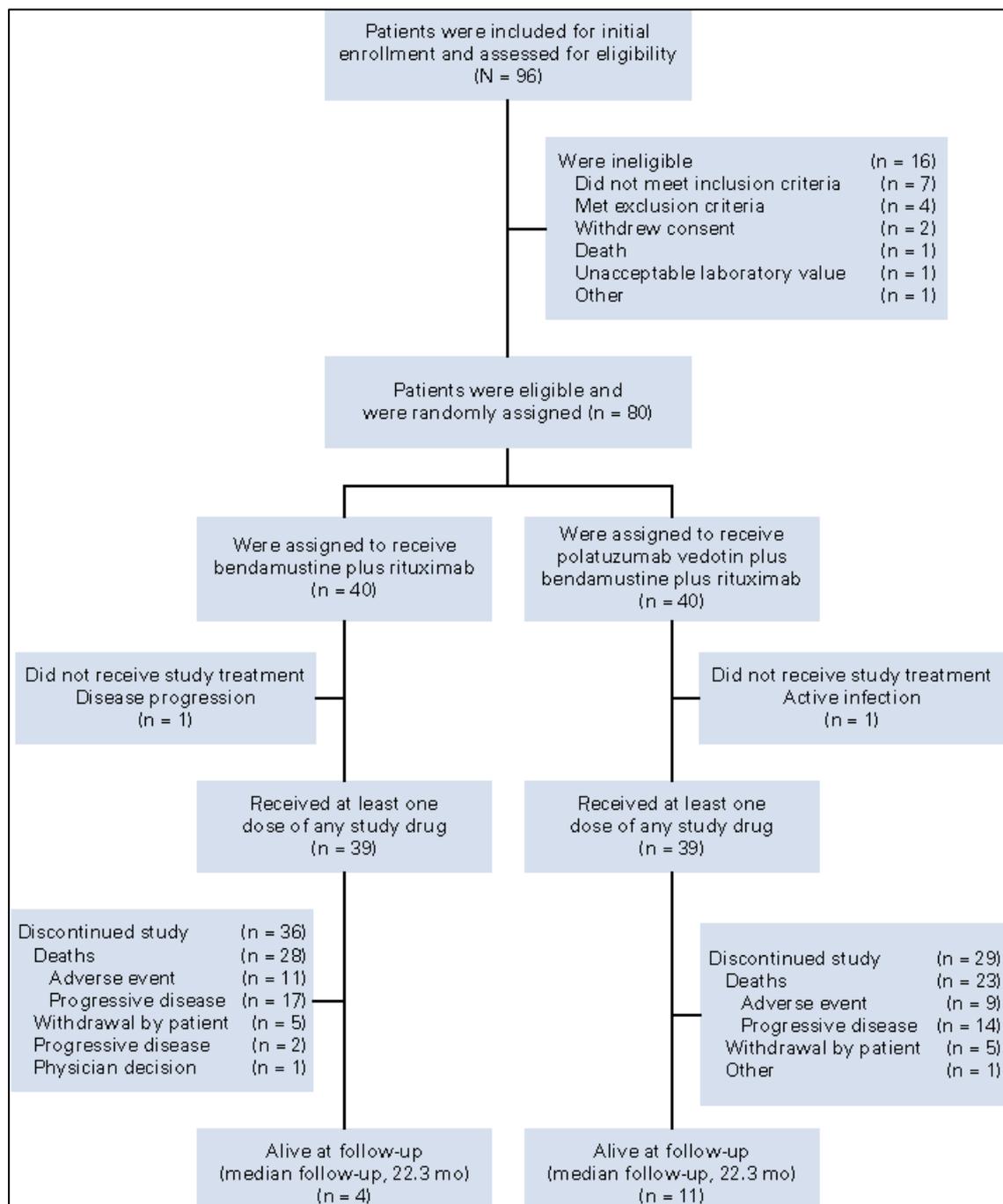


Abbildung 4: Patientenfluss GO29365 der Studienarme C und D zum Datenschnitt 30.04.2018 gemäß CONSORT [13]

### Protokolländerungen

Insgesamt gibt es sieben Versionen des Studienprotokolls (Original vom 23.05.2014) der GO29365-Studie, wobei alle Versionen implementiert wurden, nachdem die erste Person am 15.10.2014 dosiert worden war. In den Studienunterlagen zum Datenschnitt 30. April 2018 wird berichtet, dass die ersten fünf Protokolle vor der diesbezüglichen primären Analyse (1 Jahr nach PRA) in Kraft getreten sind. Die letzte Version des Protokolls (Version 7, 02.10.2018) wurde

separat mit den Studienunterlagen eingereicht. Nachfolgend sind die für die Nutzenbewertung relevantesten Änderungen aufgelistet.

Die erste Änderung (Version 2, 27.04.2015) wurde implementiert, nachdem die ersten neun Personen in die Kohorte 1a der Sicherheit-Run-in-Phase Ib (alle 6 DLBCL- und 3 FL-Personen) mit Pola plus BR dosiert worden waren. Änderungen umfassten u. a.:

- Dosis von Polatuzumab Vedotin wurde von 2,4 mg/kg auf 1,8 mg/kg für jede Lymphom-Histologie geändert.
- Hinzufügen der Lugano-Klassifikation nach Cheson BD et al. 2014 [1] für die Beurteilung des kompletten Ansprechens beurteilt mittels PET-CT und durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC).
- Konkretisierung der explorativen Endpunkte: Dauer des Ansprechens (DOR), progressionsfreies Überleben (PFS) und ereignisfreies Überleben (EFS) mittels PET-CT und Beurteilung durch den Untersucher (waren zuvor als sekundäre Endpunkte definiert).
- Gesamtüberleben (OS) wird als explorativer Endpunkt erfasst (war zuvor ein sekundärer Endpunkt).
- B-Symptome werden nicht mehr erfasst.
- Knochenmarkuntersuchungen zum Screening sind bei Personen mit DLBCL nicht mehr erforderlich.
- Ermöglichung der Reduzierung der Dosierung bei Auftreten von peripheren Neuropathien (Grad 2 und 3) auf 1,4 mg/kg
- Eine Dosisanpassung unter 1,8 mg/kg für Neutropenien und Thrombozytopenien ist nicht erlaubt.
- Die Bewertungsskala für Chemotherapie-Neuropathie (CNAS) wurde auf die Bewertungsskala für therapieinduzierte Neuropathie (TINAS) geändert, da gemäß Angaben in den Studienunterlagen der Name des Bewertungsinstruments vom Entwickler geändert wurde. Die Erfassung wurde von täglich auf wöchentlich geändert, um die Compliance bei der Beurteilung zu verbessern.

Die zweite Änderung (Version 3, 14.09.2015) wurde implementiert, nachdem eine Person im BR-Arm in der randomisierten Phase II dosiert worden war. Änderungen umfassten u. a.:

- Modifikation der Lugano-Klassifikation nach Cheson BD et al. 2014, um die Anforderung von Knochenmarkuntersuchungen für alle Personen (DLBCL sowie FL) beim Screening für Stagingzwecke zu berücksichtigen. Das Ansprechen wird mit Hilfe dieser Klassifikation durch das unabhängige Bewertungsgremium und den Untersucher auf Grundlage von körperlichen Untersuchungen, CT-Scans, PET-Scans und Knochenmarkuntersuchungen bewertet.
- Ausschluss von Personen mit sekundärem sowie primärem und ZNS-Lymphom und Ausschluss aller Personen (R/R FL sowie R/R DLBCL), die für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Die dritte Änderung (Version 4, 11.07.2017) umfasst folgende Änderungen:

- Der Zeitpunkt der Visite zum Abschluss der Studienbehandlung wurde auf 30 (+ 5) Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung festgelegt.

Die vierte Änderung (Version 5, 16.11.2017) umfasst folgende Änderungen:

- Die Einschlusskriterien für DLBCL wurden aktualisiert, um die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2016 widerzuspiegeln.

- Die Empfehlung, Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) als Primärprophylaxe zu verabreichen, wurde aufgrund des mit Bendamustin verbundenen Infektionsrisikos und des potentiellen zusätzlichen Risikos von Polatuzumab Vedotin in eine Anforderung geändert.
- Angesichts des mit Bendamustin verbundenen Infektionsrisikos und des potentiellen zusätzlichen Risikos durch Polatuzumab Vedotin wurde die Verabreichung einer antiviralen und Anti-Pneumozysten-Prophylaxe vorgeschrieben.
- DOR und PFS sollten nun zusätzlich durch ein unabhängiges Bewertungsgremium bewertet werden.
- Hinzufügen einer zusätzlichen Kohorte von 20–30 Personen (Arm G) mit R/R DLBCL, die eine neue lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin (140 mg/Durchstechflasche) in Kombination mit BR erhalten werden, um klinische Erfahrungen mit dieser Kombination bei R/R DLBCL in Bezug auf PK und Sicherheit zu sammeln.
- Festlegungen der zu erfassenden primären, sekundären und explorativen Endpunkte für die lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin (Arm G)
- Kriterien für Lymphknotenbiopsie-Gewebe für die Diagnose einer DLBCL wurden mitaufgenommen: Personen, die in die einarmige Kohorte der Phase II (Arm G) aufgenommen werden, müssen lediglich einen Gewebe- und Pathologiebericht zur zentralen pathologischen Untersuchung einreichen, um die Diagnose zu bestätigen; für diese Kohorte werden keine explorativen Biomarker-Studien durchgeführt. Eine zentrale Pathologieüberprüfung aller DLBCL-Patientinnen und -patienten, einschließlich der Personen in der Hauptstudie, wird zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt. Falls erforderlich, können für DLBCL-Patientinnen und -patienten in der Hauptstudie zusätzliche Objektträger von zuvor entnommenen Proben angefordert werden.

Die fünfte Änderung (Version 6, 31.05.2018) wurde nach dem Datenschnitt vom 30.04.2018 und vor Fertigstellung des Studienberichts zu diesem Datenschnitt erstellt und beinhaltet folgende Änderungen:

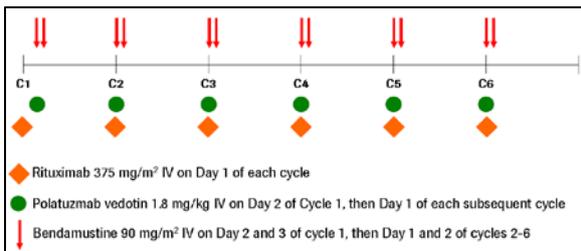
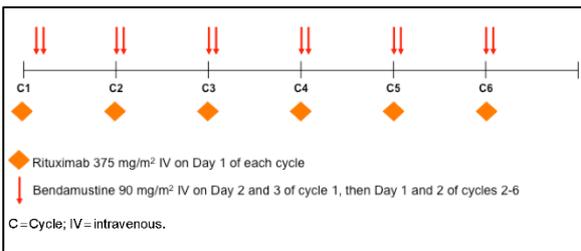
- Das beste objektive Ansprechen (BOR) wurde als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt.
- Die Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium wurde auch für den Endpunkt BOR, DOR und PFS eingefügt.
- Erweiterung von Arm G um 10 Personen mit R/R DLBCL mit einer vorherigen Therapielinie (d. h. zweite Linie [2L]), um die Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert) in Kombination mit BR zu bewerten.

Die sechste Änderung (Version 7, 02.10.2018) umfasst folgende Änderungen:

- Aufnahme einer zusätzlichen Gruppe von etwa 60 Personen (Arm H) in die Phase-II-Kohorte von Personen mit R/R DLBCL, die die neue lyophilisierte 140 mg/Durchstechflasche von Pola+BR erhalten.
- Konkretisierung der primären, sekundären und explorativen Endpunkte sowie Sicherheitsendpunkte für den Studienarm H.
- Aktualisierung der statistischen Überlegungen und des Analyseplans für die Kohorte (Arm G), einschließlich der Begründung für den Stichprobenumfang und des Plans für die gepoolte Wirksamkeitsanalyse (Arme G und H).
- Aktualisierung der sekundären Endpunkte (DOR, PFS, EFS) für Arm G um die Beurteilung durch einen Untersucher.

## Intervention und Kontrolle in der Studie GO29365 (Studienarme C und D)

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention und Kontrolle in der Studie GO29365 (Arm C vs. D)

| Intervention   | Kontrolle   |
|--|---|
| <b>Wirkstoff:</b> Polatuzumab Vedotin (liquide Formulierung, 100 mg/10 ml [v0.1]) plus BR  | <b>Wirkstoff:</b> BR  |
| <b>Verabreichungsform:</b> intravenös  | <b>Verabreichungsform:</b> intravenös   |
| <b>Dosisschema:</b>  <p>  Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 1 of each cycle<br/>  Polatuzumab vedotin 1,8 mg/kg IV on Day 2 of Cycle 1, then Day 1 of each subsequent cycle<br/>  Bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 2 and 3 of cycle 1, then Day 1 and 2 of cycles 2-6 </p>  | <b>Dosisschema:</b>  <p>  Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 1 of each cycle<br/>  Bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 2 and 3 of cycle 1, then Day 1 and 2 of cycles 2-6<br/> C=Cycle; IV=intravenous. </p>   |
| <p><i>Abbildung 5: Dosisschema im Interventionsarm der Studie GO29365</i></p> <p><u>Zyklus 1 (21 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Tag 2: Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg), Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Tag 3: Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> <p><u>Zyklen 2–6 (jeweils 21 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>), Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg), Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Tag 2: Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> <p><u>Zyklus 1–6</u><br/>Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) zur Neutropenie-Prophylaxe</p> | <p><i>Abbildung 6: Dosisschema im Kontrollarm der Studie GO29365</i></p> <p><u>Zyklus 1 (21 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Tag 2: Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Tag 3: Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> <p><u>Zyklen 2–6 (jeweils 21 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>), Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Tag 2: Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> <p><u>Zyklus 1–6</u><br/>Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) zur Neutropenie-Prophylaxe</p> |
| <p><b>Dosidentifizierung für Polatuzumab Vedotin</b><br/>Für die Dosisbestimmung wird das Gewicht während des Screenings (Tag -28 bis Tag -1) herangezogen und für alle Behandlungszyklen verwendet. Falls das Gewicht innerhalb von 96 Stunden vor dem ersten Tag eines bestimmten Behandlungszyklus &gt; 10 % gegenüber dem Gewicht zum Screening abweicht, wird das aktuelle Gewicht für die Dosisbestimmung verwendet und auch für zukünftige Behandlungszyklen bzw. Dosisanpassungen verwendet.</p>   | -   |
| <p><b>Dosidentifizierung für Rituximab und Bendamustin</b><br/>Für die Dosisbestimmung wird die Körperoberfläche der Person (body surface area, BSA) aus dem Screening herangezogen. Sinkt oder steigt das Gewicht um &gt; 10 %, sollte eine Neubestimmung der Dosis erfolgen, welche für die zukünftigen Behandlungszyklen verwendet werden sollte.</p>   |   |
| <p><b>Kriterien für die Dosisanpassung, Dosisunterbrechungen oder den Behandlungsabbruch</b><br/>Die Patientinnen und Patienten sollten vor jeder Dosis klinisch auf ihre Toxizität untersucht werden, wobei</p>   |   |

| Intervention   | Kontrolle |
|--|-----------|
| <p>die Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4 des National Cancer Institute verwendet werden sollten, sofern nicht anders angegeben.</p> <p><u>Kriterien für die Modifikation der Infusion</u><br/>Die Infusionen werden im Falle von infusionsassoziierten Symptomen des Grades 1 oder 2 verlangsamt oder angehalten oder im Falle von infusionsassoziierten Symptomen des Grades <math>\geq 3</math> abgebrochen.</p> <p><u>Kriterien für die Dosisverzögerung</u><br/>Eine Verzögerung der Dosisverabreichung jeglicher Medikation für Pola+BR bzw. BR ist für maximal 14 Tage erlaubt und wird in folgenden Fällen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hämatologische Toxizität in Form von Neutropenie oder Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 (erste Episode oder wiederkehrend)</li> <li>• nicht-hämatologische Toxizität Grad <math>\geq 2</math></li> <li>• periphere Neuropathien Grad 2 oder 3 (einschließlich seiner Anzeichen und Symptome)</li> <li>• Gesamt-Bilirubin <math>&gt; 3,0</math> mg/dL</li> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom Grad 3 oder 4</li> <li>• Chronische-Hepatitis-B-Virus-DNA-Werte <math>&gt; 100</math> IU/mL</li> </ul> <p><u>Kriterien für die Dosisanpassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine dauerhafte Dosisreduzierung von Polatuzumab Vedotin, d. h. von 1,8 mg/kg auf 1,4 mg/kg, wurde für periphere Neuropathien Grad 2 oder 3 (einschließlich diesbezüglicher Anzeichen und Symptome) festgelegt, die sich nach einer Dosisreduzierung auf Grad <math>\leq 1</math> innerhalb von <math>\leq 14</math> Tagen nach dem geplanten Datum des nächsten Zyklus erholt hatten.</li> <li>• Dosisreduzierungen unter 1,8 mg/kg Polatuzumab Vedotin bei Neutropenie oder Thrombozytopenie waren nicht erlaubt.</li> <li>• Dosisanpassungen von Rituximab (<math>375</math> mg/m<sup>2</sup>) waren nicht erlaubt.</li> <li>• Die Bendamustin-Dosis (<math>90</math> mg/m<sup>2</sup>) konnte auf <math>70</math> mg/m<sup>2</sup> im Falle einer Neutropenie oder Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 (erste Episode oder wiederkehrend) reduziert werden, wenn die ANC bei <math>&gt; 1 \times 10^9</math>/L (bei Neutropenie) oder die Thrombozytenzahl bei <math>&gt; 75 \times 10^9</math>/L (bei Thrombozytopenie) am oder nach dem 8. Tag des geplanten Termins für den nächsten Zyklus lag. Falls früher bereits die Dosis von Bendamustin reduziert wurde, wäre eine weitere Reduzierung auf maximal <math>50</math> mg/m<sup>2</sup> bei Neutropenien und Thrombozytopenien des Grades 3 oder 4 möglich. Nicht mehr als zwei Dosisreduktionen von Bendamustin waren erlaubt.</li> </ul> <p><u>Kriterien für den Behandlungsabbruch</u><br/>Jegliche Studienmedikation in der BR- bzw. Pola+BR-Kohorte wurde unter folgenden Kriterien abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4, die sich nicht bis zum Grad 2 beheben lässt und die Behandlung trotz Verabreichung von Wachstumsfaktoren um <math>&gt; 14</math> Tage verzögert</li> <li>• Nicht-hämatologische Toxizität des Grades <math>\geq 2</math>, die sich nicht auf Grad 1 oder den Ausgangswert beheben lässt und die Behandlung um <math>&gt; 14</math> Tage verzögert</li> <li>• Reaktivierung von Hepatitis B (steigende HBV-DNA-Viruslast über <math>100</math> IU/mL) trotz Einleitung einer entsprechenden antiviralen Therapie</li> <li>• Progression der Erkrankung</li> <li>• Jede Dosisverzögerung von <math>\geq 4</math> Wochen</li> <li>• Schwangerschaft</li> </ul> <p>Polatuzumab Vedotin wurde im Falle einer peripheren Neuropathie von Grad 4 oder Grad 3 (die zu einer Verzögerung der Behandlung von 14 Tagen oder mehr führte und sich nicht innerhalb von 14 Tagen auf den Grad <math>\leq 1</math> verbesserte) oder eines Wiederauftretens einer peripheren Neuropathie von Grad <math>\geq 2</math> bei der reduzierten Dosis dauerhaft abgesetzt.</p> <p>Rituximab sollte im Fall einer lebensbedrohlichen infusionsbedingten Reaktion von Grad 4 (zu welchen pulmonale oder kardiale Ereignisse gehören können) oder einer Immunglobulin-E-(IgE)-vermittelten</p> |           |

| Intervention  | Kontrolle |
|---|-----------|
| <p>anaphylaktischen Reaktion, eines Wiederauftretens von infusionsbedingten Symptomen des Grades 3 bei erneuter Belastung unabhängig vom Zeitpunkt (z. B. innerhalb derselben Sitzung oder bei der nächsten Sitzung) oder wenn die Person beim ersten Auftreten Keuchen, Bronchospasmus oder generalisierte Urtikaria des Grades 3 hatte, dauerhaft abgesetzt werden.</p>   |           |
| <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytotoxische Chemotherapie, außer Bendamustin und intrathekaler Chemotherapie zur ZNS-Prophylaxe</li> <li>• Immuntherapie oder immunsuppressive Therapie, außer Studienbehandlungen</li> <li>• Radioimmuntherapie</li> <li>• Hormontherapie, andere als Verhütungsmittel, stabile Hormonersatztherapie oder Megestrolacetat</li> <li>• Andere biologische Wirkstoffe als hämatopoetische Wachstumsfaktoren, die zugelassen sind, wenn sie klinisch indiziert sind und in Übereinstimmung mit den Anweisungen in der Packungsbeilage verwendet werden</li> <li>• Jede Therapie (mit Ausnahme der intrathekalen ZNS-Prophylaxe), die zur Behandlung von Lymphomen bestimmt ist, unabhängig davon, ob sie von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) oder der US Food and Drug Administration (FDA) zugelassen oder experimentell ist</li> <li>• Strahlentherapie</li> </ul> <p>Außerdem dürfen teilnehmende Patientinnen und Patienten mindestens 28 Tage vor Beginn der Behandlung mit Rituximab zu keinem Zeitpunkt während der Studienbehandlung und bis zur Erholung der B-Zellen weder eine Primär- noch eine Auffrischungsimpfung mit Lebendimpfstoffen erhalten.</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie oder andere Erhaltungstherapien</li> <li>• Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) zur Prophylaxe und nach Untersuchereinschätzung zur Behandlung von Neutropenie</li> <li>• Obligatorische Prämedikation vor Rituximabgabe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Acetaminophen/Paracetamol</li> <li>○ Antihistaminika, wie z. B. Diphenhydramin</li> <li>○ Glukokortikoide</li> </ul> </li> <li>• Weitere obligatorische Prämedikation <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tumor-Lyse-Prophylaxe, wie z. B. orales Allopurinol</li> </ul> </li> <li>• Antivirale, -fungale und -bakterielle (Abdeckung für HSV und VZV) und eine Anti-Pneumocystis-Prophylaxe für Polatuzumab Vedotin und Bendamustin (von Studienbeginn bis 6 Monate nach Ende der Studienbehandlung)</li> <li>• Anti-Emetikum-Therapie</li> <li>• Inhalative Kortikosteroide zur Behandlung von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)</li> <li>• Topische Steroide</li> <li>• Stabile Kortikosteroid-Ersatztherapie bei einem erblichen oder erworbenen Mangel</li> <li>• Anhaltender Kortikosteroid-Einsatz zur Kontrolle der Lymphom-Symptome</li> <li>• Kortikosteroid-Behandlung <math>\leq 30</math> mg/Tag Prednison oder gleichwertig in einer stabilen Dosis vor der Aufnahme in die Studie und dem Beginn der Therapie</li> </ul> |           |

### Intervention in der Studie GO29365 (Studienarm G)

Im Studienarm G erhielten die Patientinnen und Patienten die lyophilisierte Formulierung (140 mg/Durchstechflasche [v1.0]) von Polatuzumab Vedotin gemäß Fachinformation in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, mit demselben Schema und denselben Dosierungsanforderungen wie die Personen mit R/R DLBCL in den Studienarmen C und D.

## 2.3 Endpunkte

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen für den Neuropathiefragebogen (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale, TINAS) durchgeführt.

### 2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

*Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) sowie den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) in der Studie GO29365*

| Endpunkt                            | Kategorie  | Durch den pU als patientenrelevant bewertet | In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet |
|-------------------------------------|------------|---|---|
| Gesamtüberleben                     | Mortalität | Ja  | Ja  |
| Komplettes Ansprechen <sup>1)</sup> | Morbidität | Ja  | Nein  |
| Objektives Ansprechen               |            | Nein  | Nein  |
| Bestes objektives Ansprechen        |            | Nein  | Nein  |
| Dauer des Ansprechens               |            | Nein  | Nein  |
| Progressionsfreies Überleben        |            | Nein  | Nein  |
| Ereignisfreies Überleben            |            | Nein  | Nein  |
| Neuropathie (TINAS) <sup>2)</sup>   |            | Ja  | Unklar  |
| Unerwünschte Ereignisse             | Sicherheit | Ja  | Ja  |

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der Studie GO29365. Sekundärer Endpunkt für den nicht vergleichenden Studienarm G (Pola+BR).

<sup>2)</sup> Dieser Endpunkt war für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der Studie GO29365 präspezifiziert (siehe Erläuterungen Tabelle 6). Im Studienarm G war dieser Endpunkt nicht präspezifiziert und wurde somit nicht erhoben.

Abkürzungen: TINAS: Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale.

Abweichend von der Einschätzung des pU wird die Patientenrelevanz für den Endpunkt „komplettes Ansprechen“ als nicht patientenrelevant eingestuft (siehe nachfolgende Erläuterungen). Die Patientenrelevanz für den Endpunkt Neuropathie (TINAS) wird als unklar bewertet (nähere Informationen siehe Tabelle 6).

### **Komplettes Ansprechen**

Das komplette Ansprechen (CR, Complete Response) war für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) als primärer Endpunkt und für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich dabei ausschließlich auf den primären Endpunkt des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR).

Beurteilt wurde das komplette Ansprechen durch ein verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent Review Committee). Der Endpunkt ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten Ansprechens der Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt des PRA (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation) gemessen mittels PET-Scan. Die Beurteilung des kompletten Ansprechens sollte zunächst gemäß Protokollversion 2.0 (27. April 2015) anhand der Lugano-Klassifikation nach Cheson et al. (2014) durchgeführt werden. Dies wurde mit der Protokollversion 3.0 (14. September 2015) vor Einschluss der ersten Patienten und Patientinnen in die Studienarme C und D final in die modifizierte Lugano-Klassifikation nach Cheson BD et al. (2014) geändert. Hintergrund für die Modifikation der Lugano-Klassifikation war, die Knochenmarkuntersuchungen für alle Personen (DLBCL sowie FL) beim Screening für Stagingzwecke zu berücksichtigen. Das komplette Ansprechen mittels PET-CT wurde somit durch das verblindete IRC (primärer Endpunkt) und den Untersucher (sekundärer Endpunkt) auf der Grundlage von körperlichen Untersuchungen, CT-Scans, PET-Scans und Knochenmarkuntersuchungen (nur für Patienten und Patientinnen mit Knochenmarksinfiltration zum Screening) unter Verwendung der modifizierten Lugano-2014-Ansprechkriterien (Cheson et al. 2014) beurteilt. PET-CT-Scans wurden zu drei Studienzeitpunkten durchgeführt: zum Screening, nach Zyklus 3 der Studienbehandlung (d. h. zwischen Zyklus 3 Tag 15 und Zyklus 4 Tag 1) und zum PRA.

Ein 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-(Fluordesoxyglukose)-aufnehmender Erkrankung und eine normale Zytomorphologie auf. Falls die Morphologie nicht beurteilbar ist, muss die immunhistochemische Analyse negativ sein.

Eine vollständige körperliche Untersuchung zum Screening umfasste die Beurteilung des Kopfes, der Augen, Ohren, Nase und des Rachens sowie der kardiovaskulären, dermatologischen und muskuloskelettalen Funktionen, respiratorische, gastrointestinale, urogenitale und neurologische Systeme. Zusätzlich wurden zielgerichtete körperliche Untersuchungen durchgeführt, die auf Systeme von primärer Relevanz beschränkt sein sollten (d. h. kardiovaskuläre und respiratorische Systeme, solche, die mit Symptomen assoziiert sind, und solche, die mit der Tumorbeurteilung assoziiert sind [Lymphknoten, Leber und Milz]). Letzteres umfasst die Beurteilung über das Vorhandensein und des Grades von vergrößerten Lymphknoten, Hepatomegalie und Splenomegalie.

Der Endpunkt komplettes Ansprechen ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Das komplette Ansprechen

verbunden mit einer für die Person spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung basiert jedoch primär auf bildgebenden Verfahren. Weitere Angaben zu körperlichen Untersuchungen wie bereits oben adressiert finden sich nicht in den Studienunterlagen und finden auch keine Berücksichtigung in der vom pU adressierten modifizierten Lugano-Klassifikation. Es kann nicht abgeschätzt werden, ob die körperlichen Untersuchungen einer systematischen Beurteilung anhand prädefinierter Kriterien entsprachen, diese in Ablauf und Häufigkeit standardisiert vorgenommen wurden und ob bzw. wie diese in die Bewertung des kompletten Ansprechens eingingen. Das komplette Ansprechen kann als Abwesenheit bildgebender und zytologischer Krankheitsparameter bei rezidierten oder refraktären DLBCL-Patientinnen und -patienten gewertet werden. Eine partielle Remission ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. Das komplette Ansprechen stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunktes in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. In der Gesamtschau wird daher der Endpunkt komplettes Ansprechen als nicht patientenrelevant bewertet.

### Weitere Endpunkte

Die Endpunkte objektives Ansprechen, bestes objektives Ansprechen, ereignisfreies Überleben (EFS), progressionsfreies Überleben (PFS) und Dauer des Ansprechens (DOR) wurden vom pU als nicht patientenrelevant eingestuft. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Die Endpunkte werden als nicht bewertungsrelevant eingestuft, da diese analog zum kompletten Ansprechen hauptsächlich auf rein bildgebenden und zytologischen Kriterien basieren und nicht mit einer Erhebung von spürbaren Krankheitssymptomen verbunden sind oder die Komponente Mortalität beinhalten, die im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet ist. Somit stellen die Endpunkte keine validen Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte dar. In der Nutzenbewertung wird daher auf eine Darstellung der Ergebnisse für die beschriebenen Endpunkte verzichtet.

### 2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und dargestellten Endpunkte (siehe Tabelle 4) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 5 bis 7.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

| Mortalität                 |   |
|----------------------------|---|
| Endpunkt                   | Gesamtüberleben   |
| <b>Operationalisierung</b> | <p>Das Gesamtüberleben (OS) war als explorativer Endpunkt in der Studie GO29365 festgelegt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund jedweder Ursache. Die Analyse erfolgte für den in der Randomisierung präspezifizierten Stratifizierungsfaktor: Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie <math>\leq 12</math> vs. <math>&gt; 12</math> Monate.</p> <p>Die Nachbeobachtung erfolgt bis zum Ende der Studie. Das Studienende ist als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle in die Studie eingeschlossenen Personen mindestens zwei Jahre nachbeobachtet wurden oder aus der Studie ausgeschieden sind.</p> |

| <b>Mortalität</b> |   |
|-------------------|---|
|                   | <p><b>Zensierung</b><br/>Bei Personen, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b><br/>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) sowie den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR). Die Auswertung für den randomisiert kontrollierten Vergleich basiert auf dem Datenschnitt vom 30. April 2018 und partiell zum 11. Oktober 2018. Für den nicht-vergleichenden Studienarm wird der Datenschnitt vom 15. März 2019 herangezogen.</p>  |
| <b>Bewertung</b>  | <p><b>Operationalisierung</b><br/>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der pU legt für das Gesamtüberleben zwei Post-hoc-Analysen vor: (1) ohne Berücksichtigung der o. g. Stratifizierungsvariable und (2) mit einem multiplen Cox Regressionsmodell. Darüber hinaus wurden zusätzlich post hoc Subgruppenanalysen, ohne Testung auf Interaktionseffekte, durchgeführt. Eine Rationale für diese Analysen fehlt.</p> <p><b>Validität</b><br/>Die Erhebung des Endpunktes wird als valide eingeschätzt.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b><br/>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Gesamtüberleben ist daher patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> |

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

| <b>Morbidität</b>          |   |
|----------------------------|---|
| <b>Endpunkt</b>            | <b>Neuropathiefragebogen (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale, TINAS)</b>   |
| <b>Operationalisierung</b> | <p>Der in den Studienunterlagen verwendete Fragebogen besteht aus 11 Items, welcher die vom Studienteilnehmenden berichteten Symptome der Neuropathie abbildet und die nachfolgend aufgelisteten Items „in ihrer schlimmsten Form“ (freie Übersetzung ins Deutsche) bezogen auf die vergangenen 24 Stunden abfragt (siehe Anhang 1, Abbildung 13):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taubheit/Kribbeln in Händen/Füßen,</li> <li>• Krämpfe in Händen/Füßen,</li> <li>• Empfindungen von Stecknadeln/Nadeln in Armen/Beinen,</li> <li>• Schwierigkeiten beim Gehen aufgrund von Gefühlsverlust in den Beinen/Füßen,</li> <li>• Schwierigkeiten mit dem Gleichgewicht wegen Gefühlsverlust in den Beinen/Füßen,</li> <li>• Schwierigkeiten beim Greifen von kleinen Gegenständen (z. B. Knöpfe zuknöpfen, Münzen halten, einen Stift halten),</li> <li>• Heißes/brennendes Gefühl in Händen/Füßen,</li> <li>• Gefühle eines Stromschlags,</li> <li>• Unwohlsein beim Berühren von Gegenständen,</li> </ul> |

| <b>Morbidität</b> |  |
|-------------------|--|
|                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unwohlsein, wenn die Haut mit etwas in Berührung kommt (z. B. mit einer Decke oder Kleidung) und</li> <li>• Schmerzen beim Berühren kalter Gegenstände.</li> </ul> <p>Die Skala reicht je Item von 0 bis 10, wobei 0 „Symptom ist nicht präsent“ und 10 „schlimmstmögliche Ausprägung, die ein/e Patient/in sich vorstellen kann“ bedeutet.</p> <p>Vom pU war vorgesehen, einen Gesamtscore für den TINAS zu berechnen. Jedoch bestehen diesbezüglich Unklarheiten aufgrund einer fehlenden Definition zur Berechnung des Gesamtscores in den Studienunterlagen (nähere Informationen siehe unten).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgt während der Behandlung und den ersten zwei Monaten während der Nachbeobachtung in wöchentlichen Abständen, danach in monatlichen Abständen für weitere zehn Monate.</p> <p>Die vom Studienteilnehmenden berichteten Antworten wurden von ihm selbst elektronisch eingegeben. Hierbei war es möglich, sein eigenes elektronisches Gerät oder ein ihm zur Verfügung gestelltes Gerät zu benutzen.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) und basiert auf dem Datenschnitt vom 30. April 2018. Eine Auswertung zum Datenschnitt zum 11. Oktober 2018 erfolgte nicht.</p> <p>Im nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.</p>  |
| <b>Bewertung</b>  | <p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist nur teilweise nachvollziehbar beschrieben. So gibt es eine Vielzahl an Inkonsistenzen zum Fragebogen in den Studienunterlagen. So konnte keine einheitliche Formulierung der Berechnung des Gesamtscores (TNAS v1.0) identifiziert werden, es liegen keine Angaben zum Übersetzungsvorgang für die verwendeten Skalenübersetzungen vor und eine potentielle zeitliche Dimension (Häufigkeit und Dauer) der Schwere von peripheren Neuropathien wird durch eine wöchentliche Messung (siehe Protokolländerungen), die sich jedoch auf die vergangenen 24 Stunden bezieht, nicht berücksichtigt (siehe unten).</p> <p>Weitere Inkonsistenzen werden nachfolgend unter dem Aspekt der Validität näher erläutert.</p> <p>Eine Beschreibung der Berechnung eines Gesamtscores für den TNAS (v1.0) konnte in den TNAS-Entwicklerunterlagen nicht identifiziert werden und ist erst ab dem TNAS (v2.0) anhand der Durchschnittswertbildung aller Items seitens der Skalenentwickler beschrieben (Mendoza et al., 2015). In den Studienunterlagen konnten sowohl indirekte Hinweise auf die Berechnung des Gesamtscores der 11 Items TNAS (v1.0) als Item-Summenscore als auch auf eine Durchschnittswertbildung identifiziert werden. Eine (einheitliche) Definition des Gesamtscores konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.</p> <p><b>Validität</b></p> <p><i>Hinweis: Es werden im Folgenden die Abkürzungen der jeweiligen Entwickler der Chemotherapy-Induced Neuropathy Assessment Scale (Thomas et al., 2012) und Treatment-Induced Neuropathy Assessment Scale (Mendoza et al., 2015), d. h. „CINAS“ bzw. „TNAS“ verwendet, während diese in den Studienunterlagen mit „CNAS“ bzw. „TINAS“ abgekürzt wurden.</i></p> |

| <b>Morbidität</b> |   |
|-------------------|---|
|                   | <p>Nach Angaben in den Studienunterlagen (Protokollamendment, Version 2) wurde die „Chemotherapy-Induced Neuropathy Assessment Scale“ (CINAS) seitens der Entwickler in „Treatment-Induced Neuropathy Assessment Scale“ (TNAS) ohne anderweitige inhaltliche Änderungen umbenannt. Die vom pU referenzierten Quellen zum CINAS [14] und TNAS [9] liefern keine zuverlässigen und überprüfbaren Quellen, um die im CSR postulierte Umbenennung der CINAS in die TNAS zu bestätigen, noch konnten solche durch eine tiefergehende Recherche identifiziert werden. So handelt es sich bei der Referenz von Thomas et al., 2012 beispielsweise um ein Meeting Abstract zum CINAS. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich daher auf eine Referenz bezüglich der TNAS v1.0 und v2.0 [9] sowie auf eine weitere Referenz bezüglich der TNAS (v3.0) [9,15], welche durch eine umfangreiche orientierende Recherche identifiziert werden konnte.</p> <p>Bei der TNAS v1.0 [9] handelt es sich um die Entwurfsversion einer patientenberichteten Skala zur Einschätzung der Schwere von neuropathischen Symptomen während der letzten 24 Stunden. Es liegen derzeit drei Versionen der TNAS vor, wovon zwei (v1.0 &amp; v2.0) als vorläufig zu betrachten sind [9,15]. Die 11-Item- (v1.0), 13-Item- (v2.0) und 10-Item- (v3.0) Versionen der TNAS basieren auf einer Skala von 0 bis 10, mit 0 = das Symptom ist nicht vorhanden und 10 = schlimmstmögliche Ausprägung, die ein/e Patient/in sich vorstellen kann. Die in den Studienunterlagen genutzte TNAS v1.0 umfasst beispielsweise Items wie „Numbness/tingling in hands/feet at its worst“ oder „Trouble walking because of loss of feeling in legs/feet at its worst“ u. ä. (siehe oben).</p> <p>Bei der Entwicklung der Entwurfsversion der TNAS (v1.0) wurde in einem ersten Schritt eine Liste potentieller Symptom-Items durch ärztliches Klinikpersonal, welche Patientinnen und Patienten in neurotoxischer Behandlung haben, erstellt und in einem zweiten Schritt durch die Sicht bereits verfügbarer neuropathischer PRO-Skalen um weitere Items ergänzt [9]. Zur Entwicklung der TNAS v1.0 liegen keine weiteren Informationen vor. Patientinnen und Patienten wurden bei Entwicklung der TNAS v1.0 nicht einbezogen. Die Änderungssensitivität des TNAS v1.0 wurde anhand zweier Langzeitstudien mit (1) n = 93 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (MM) und Induktionstherapie, die Bortezomib umfasste, bzw. (2) n = 71 Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Krebs (CRC) mit Chemotherapie, die Oxaliplatin umfasste, untersucht [9]. Die Autoren sehen die Änderungssensitivität als gegeben an und stützen sich dabei auf die Überschreitung einer definierten Relevanzschwelle von einer halben Standardabweichung bei vielen Items (8/11 bei MM, 4/11 bei CRC). Dabei ist zum einen auffallend, dass sich bezüglich der Schwellenüberschreitung quantitativ Unterschiede in den beiden Kohorten zeigen, dabei jedoch nicht gesichert ist, ob diese bspw. auf ein unterschiedliches Anwendungsgebiet, unterschiedliche Behandlung und/oder eine unterschiedliche Beobachtungszeit zurückzuführen ist. Zum anderen bleibt ungeklärt, ob die gemessenen Veränderungen tatsächlich vorlagen, da keine Angaben zu einer Prüfung und Bestätigung dieser durch anderweitige Erhebungsverfahren identifiziert werden konnten.</p> <p>Insgesamt fehlen Angaben zur psychometrischen Testung, wie bspw. eine Faktorenanalyse, um die Eindimensionalität der Skala für den Gesamtscore zu bestätigen. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Reliabilität, wie Interne Konsistenz und Retestreliaibilität, der TNAS v1.0 vor. Aspekte der Inhaltsvalidität der TNAS v1.0 begründen sich limitiert durch den Einbezug von Klinikern und der Sichtung relevanter bestehender Skalen. Die Validität wird jedoch eingeschränkt durch den fehlenden Einbezug von Patientinnen und Patienten sowie einen unklaren Entscheidungsprozess bezüglich der Itemauswahl. Dieses wird im Rahmen der Entwicklung der TNAS v3.0 deutlich, wo Patientinnen und Patienten innerhalb qualitativer Interviews deutliche</p> |

| <b>Morbidität</b> |  |
|-------------------|--|
|                   | <p>Unterschiede in den Beschreibungen von Empfindungen und funktionalen Auswirkungen durch Therapie-induzierte periphere Neuropathie (TIPN) im Vergleich zu den Skalenitems der TNAS beschreiben [15]. So berichten viele Patientinnen und Patienten TIPN als schmerzhaft, jedoch wurde Schmerz in der TNAS v1.0 und v2.0 nicht erfasst, welches seitens der TNAS-Entwickler als kritisch gesehen wird. Weiterhin soll die TNAS die Schwere von neuropathischen Symptomen während der letzten 24 Stunden erfassen, bezieht sich jedoch lediglich auf Symptome in ihrer schwersten Form innerhalb dieses Zeitrahmens. Dauer und Häufigkeit von Symptomen, welche potentiell relevante Dimensionen des Konstruktes der Schwere von neuropathischen Symptomen darstellen, können dadurch nur teilweise und indirekt durch eine tägliche Erfassung berücksichtigt werden. Aufgrund eingeschränkter Inhaltsvalidität und fehlenden Informationen zur Kriteriumsvalidität der Entwurfsversion der TNAS v1.0 kann die Konstruktvalidität der Skala nicht als gesichert betrachtet werden.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Aufgrund umfangreicher Einschränkungen hinsichtlich der Informationen zur Fragebogenentwicklung, zum Vorliegen von Reliabilität und Validität, der Diskrepanz zwischen Patientenempfinden und Items [15] sowie Inkonsistenzen hinsichtlich der o. g. Operationalisierung wird die vorläufige Entwurfsversion der TNAS (v1.0, [9]) als nicht geeignet angesehen, valide Aussagen für die Nutzenbewertung abzuleiten. Darüber hinaus lässt sich die Patientenrelevanz nicht eindeutig einschätzen.</p> |

*Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit*

| <b>Sicherheit</b>          |  |
|----------------------------|--|
| <b>Endpunkt</b>            | <b>Unerwünschte Ereignisse</b>   |
| <b>Operationalisierung</b> | <p>Die in den Studienunterlagen dargestellte Definition unerwünschter Ereignisse UE) umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches nachteilige oder unbeabsichtigte Anzeichen (inklusive z. B. eines klinisch signifikanten abnormen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit, welches zeitlich mit der Studie oder dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert ist, unabhängig davon, ob das UE als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend erachtet wurde</li> <li>• Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung mit Ausnahme von Ereignissen, die (offensichtlich) konsistent mit dem Progressionsmuster der ursächlichen Erkrankung sind</li> <li>• Wiederauftreten einer intermittierenden Erkrankung (z. B. Kopfschmerzen), die zu Studienbeginn nicht vorhanden war</li> <li>• Jegliche Verschlechterung eines Laborwertes oder anderer klinischer Tests (z. B. EKG, Röntgenstrahlen), die mit Symptomen assoziiert sind oder zu einer Änderung der Studienbehandlung oder Begleitbehandlung oder Abbruch des Studienmedikaments führen</li> <li>• UE, die im Zusammenhang mit einer protokollarisch angeordneten Intervention stehen, einschließlich solcher, die vor der Zuweisung der Studienbehandlung auftreten (z. B. invasives Screening-Verfahren wie Biopsien).</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Authorities (MedDRA) Version 21.0 (Studienarme C vs. D) und Version 22.0 (Studienarm G) und der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 erfasst.</p> <p>Der Schweregrad wurde gemäß CTCAE Version 4.0 bewertet:</p> |

| Sicherheit |  |
|------------|--|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Grad 1 (mild):</b> asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; oder Intervention nicht indiziert</li> <li>• <b>Grad 2 (moderat):</b> minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL)</li> <li>• <b>Grad 3 (schwer):</b> schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; oder Begrenzung der selbstversorgenden ATL</li> <li>• <b>Grad 4:</b> lebensbedrohliche Auswirkungen oder dringende Intervention indiziert</li> <li>• <b>Grad 5:</b> Tod im Zusammenhang mit einem UE.</li> </ul> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) musste innerhalb von 24 Stunden dem Sponsor der Studie gemeldet werden und eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ursächlich für den Tod einer Patientin / eines Patienten,</li> <li>• war unmittelbar lebensbedrohlich,</li> <li>• machte Einweisung ins Krankenhaus oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich,</li> <li>• resultierte in eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Einschränkung,</li> <li>• eine kongenitale Anomalie / ein Geburtsfehler eines Neugeborenen/Säuglings von einer Mutter mit Studienmedikationsexposition, oder</li> <li>• ein nach Beurteilung des Untersuchers medizinisch bedeutsames oder ein Ereignis, welches eine Intervention erfordert, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p><b>UE von besonderem Interesse (AESI) und ausgewählte UE</b></p> <p>1) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<b>AESI</b>) wurden im Studienprotokoll präspezifiziert und umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potentielle medikamenteninduzierte Leberschädigung, die einen erhöhten ALT- oder AST-Wert (<math>&gt; 3 \times</math> Baselinewert) in Kombination mit entweder einem erhöhten Bilirubin (<math>&gt; 2 \times</math> ULN) oder einer klinischen Gelbsucht gemäß der Definition des Hy'schen Gesetzes umfasst</li> <li>• Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Erregers durch das Studienmedikament, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jeder Organismus, Virus oder infektiöse Partikel (z. B. Prion-Protein, das übertragbare spongiforme Enzephalopathie überträgt), ob pathogen oder nicht pathogen, gilt als infektiöser Erreger. Eine Übertragung eines infektiösen Erregers kann aufgrund von klinischen Symptomen oder Laborbefunden vermutet werden, die auf eine Infektion bei einer Person hinweisen. Diese Definition liegt nur dann zugrunde, wenn eine Kontamination des Studienmedikaments vermutet wird.</li> </ul> </li> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom (TLS) jedweden Grades (unabhängig von der Kausalität)</li> <li>• sekundäre maligne Erkrankung.</li> </ul> <p>2) <b>Ausgewählte UE</b> 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.</p> <p><u>Risiken im Zusammenhang mit der Polatuzumab-Vedotin-Therapie</u></p> <p><i>Identifiziertes Risiko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> </ul> |

| <b>Sicherheit</b> |  |
|-------------------|--|
|                   | <p><i>Potentielles Risiko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswirkungen auf die relative Dosisintensität von BR oder BG</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Infusionsbedingte Reaktionen</li> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)</li> <li>• Knochenmark-Toxizität</li> <li>• Immunogenität</li> <li>• Reproduktionstoxizität</li> <li>• Hyperglykämie</li> <li>• Hepatotoxizität</li> <li>• Gastrointestinale Toxizität</li> </ul> <p><u>Risiken im Zusammenhang mit der Rituximab-Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusionsbedingte Reaktionen</li> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)</li> <li>• Reaktivierung von Hepatitis B</li> <li>• Progressive multifokale Leukoenzephalopathie</li> <li>• Kardiale Toxizität</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Schwere mukokutane Reaktionen</li> <li>• Darmverschluss und Perforation</li> </ul> <p><u>Risiken im Zusammenhang mit der Bendamustin-Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myelosuppression</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Infusionsbedingte Reaktionen und Anaphylaxie</li> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)</li> <li>• Hautreaktionen</li> <li>• Langfristige Stammzellen-Toxizität</li> <li>• Extravasation von Bendamustin</li> <li>• Transfusions-assoziierte Graft-versus-Host-Krankheit</li> <li>• Medikamentöse Wechselwirkungen/Arzneimittelinteraktionen</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor dem Studienbeginn:</u> nur SUE sollen erfasst werden, die durch eine protokollarisch vorgeschriebene Intervention (z. B. invasive Verfahren wie Biopsien, Absetzen von Medikamenten) verursacht wurden.</li> <li>• <u>Nach Studienbeginn und damit der Einnahme der Studienmedikation:</u> alle UE und SUE sollen erfasst werden, unabhängig von der in Zusammenhang mit der Studie stehenden Substanz, bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Nach diesem Zeitpunkt ist der Prüfer nicht verpflichtet, die Patienten/innen aktiv auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen. Das ärztliche Prüfpersonal ist angehalten, SUE und UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) auch nach dem o. g. Zeitraum von 90 Tagen an den Sponsor zu melden. Unabhängig davon werden sekundäre maligne Erkrankungen bei Personen im Obinutuzumab-Schema durchgehend dokumentiert und auch weiterhin ohne zeitliche Beschränkung erfasst.</li> </ul> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) sowie den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR). Die Auswertung für den randomisiert kontrollierten Vergleich basiert auf dem Datenschnitt zum 11. Oktober 2018 und partiell</p> |

| <b>Sicherheit</b> |   |
|-------------------|---|
|                   | auf dem Datenschnitt zum 30. April 2018. Für den nicht-vergleichenden Studienarm wird der Datenschnitt vom 15. März 2019 herangezogen.  |
| <b>Bewertung</b>  | <p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Von Seiten des pU wurden zum Datenschnitt 30. April 2018 ausschließlich nicht-adjustierte Effektschätzer ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungszeiten in den Studienarmen vorgelegt. Darüber hinaus ergeben sich Inkonsistenzen hinsichtlich der im Protokoll präspezifizierten AESI und ausgewählten UE mit den tatsächlich ausgewerteten AESI und ausgewählten UE. Es wurden noch zusätzliche AESI und ausgewählten UE ausgewertet, die zuvor nicht präspezifiziert waren. Alle UE und SUE sollten bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nachverfolgt werden. Nach diesem Zeitpunkt wurden nur noch SUE und AESI überwacht. Unklar ist, warum nicht auch UE weiterhin beobachtet wurden. Es ist nicht nachvollziehbar, ob neu in der Langzeitnachbeobachtung aufgetretene SUE mit den UE-Analysen berücksichtigt wurden.</p> <p>Der pU verweist im Modul 4 des Dossiers darauf, dass sich die Inzidenzen für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse (UE) nach Schweregrad von jenen des Studienberichts (30.04.2016) bzw. des Berichts für die FDA (11. Oktober 2016; 90-Day-Safety-Update) unterscheiden, da für die Ereigniszeitanalyse 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.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt. Vor dem Hintergrund der Subjektivität werden die Ergebnisse nach Kausalzusammenhang nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> |

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte berücksichtigt:

- Gesamtüberleben und
- Sicherheit.

Demgegenüber wird der Endpunkt Neuropathie, erfasst mittels Neuropathiefragebogen (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale, TINAS) als nicht ausreichend validiert eingeschätzt, sodass dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie GO29365

| Zyklus der Behandlungsperiode         | Screening Tag -28 bis Tag -1 | C 1              | C 1 | C 1      | C 1      | C 1       | C 1       | C 2      | C 2      | C 3      | C 3      | C 3       | C 4-6    | C 4-6    | Abschlussvisite <sup>3)</sup> | PRA <sup>4)</sup> | Follow-up-Phase <sup>5)</sup> | Studienabschluss/Studienabbruch <sup>6)</sup> |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------|-----|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|---|
| Behandlungstag <sup>1)</sup>          |                              | D1 <sup>2)</sup> | D2  | D3 (± 1) | D8 (± 1) | D15 (± 2) | D22 (± 2) | D1 (± 2) | D2 (± 2) | D1 (± 2) | D2 (± 2) | D15 (± 2) | D1 (± 2) | D2 (± 2) |                               |                   |                               |   |
| Gesamtüberleben <sup>7)</sup>         |                              |                  |     |          |          |           |           |          |          |          |          |           |          |          | x                             | x                 | x                             | x   |
| Unerwünschte Ereignisse <sup>8)</sup> | x                            | x                | x   | x        | x        | x         | x         | x        | x        | x        | x        | x         | x        | x        | x                             | x                 | x                             | x   |

<sup>1)</sup> An Behandlungstagen sollen alle Beurteilungen am Tag der angegebenen Visite durchgeführt werden, es sei denn, in diesem Beurteilungsplan ist ein Zeitfenster angegeben. An Behandlungstagen sollten die Laborproben vor der Infusion 0–4 Stunden vor Beginn der Infusion und die Laborproben nach der Infusion 0–30 Minuten nach Ende der Infusion entnommen werden, sofern nicht anders angegeben.

<sup>2)</sup> Laboruntersuchungen und körperliche Untersuchungen können innerhalb von 72 Stunden vor Verabreichung des Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt werden, sofern nicht anders angegeben; Laborproben sollten 0–4 Stunden vor der Infusion entnommen werden.

<sup>3)</sup> Personen, die die Behandlung abgeschlossen haben, sollen in einem Zeitraum von 30 (± 5) Tagen nach Zyklus 6 Tag 1 zur Abschlussvisite in die jeweilige Klinik zurückkehren. Personen, die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen habe, sollen in einem Zeitraum von 30 (± 5) Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments zur Abschlussvisite in die jeweilige Klinik zurückkehren. Die Visite, an dem die Beurteilung des Ansprechens eine fortschreitende Erkrankung zeigt, kann als Abschlussvisite verwendet werden.

<sup>4)</sup> Primäre Beurteilung des Ansprechens zum PRA ist 6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation vorgesehen.

<sup>5)</sup> Nach Abschluss der Behandlung werden Personen, bei denen keine Progression eingetreten ist, alle 3 Monate (± 14 Tage) bis zum Ende von 2 Jahren nach Abschluss der Behandlung weiter beobachtet. Danach werden die Personen alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression, zum Studienabbruch, Studienende oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt, beobachtet. Die Zeitabstände für die Follow-up-Visiten sollten nach Abschluss der Behandlung festgelegt werden.

<sup>6)</sup> Wenn die Visite zum Studienabschluss/Studienabbruch gleichzeitig mit anderen Visiten im Beurteilungsplan stattfindet, dürfen keine Doppelbeurteilungen vorgenommen werden.

<sup>7)</sup> Während der Nachbeobachtungszeit (d. h. nach Abschluss der Behandlung): Bei Personen mit fortschreitender Erkrankung, die noch nicht mit einer neuen Anti-Lymphom-Therapie begonnen haben, sollte die Nachbeobachtung aus der Aufzeichnung der ersten neuen Anti-Lymphom-Therapie, der Nebenwirkungen und des Überlebens bestehen und weiterhin nach dem oben genannten Schema erfolgen. Bei Personen mit fortschreitender Erkrankung, die eine neue Anti-Lymphom-Therapie begonnen haben, wird mindestens einmal jährlich telefonisch Kontakt zur Überlebensrate aufgenommen. Bei Personen, die eine neue Anti-Lymphom-Therapie begonnen, aber keine fortschreitende Erkrankung haben, sollten die Untersuchungen nach dem oben genannten Schema durchgeführt werden.

<sup>8)</sup> Nach Erhalt der Einverständniserklärung, aber vor Beginn der Studienmedikation sollten nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die durch eine protokollarisch vorgeschriebene Intervention verursacht wurden, gemeldet werden. Nach Beginn der Behandlung mit dem Prüfpräparat werden alle unerwünschten Ereignisse bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats gemeldet. Nach diesem Zeitraum ist der Prüfer nicht verpflichtet, die Personen aktiv auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen; der Sponsor sollte jedoch benachrichtigt werden, wenn dem Prüfer nach der Studie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bekannt werden (siehe Abschnitt 5.6). Der Prüfer sollte jedes unerwünschte Ereignis so lange verfolgen, bis das Ereignis sich auf den Ausgangswert oder besser aufgelöst hat, das Ereignis vom Prüfer als stabil bewertet wird, die Person für die Nachbeobachtung verloren geht oder ihre Einwilligung zurückzieht. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit dem Prüfpräparat oder prüfungsbezogenen Verfahren in Zusammenhang stehen, zu verfolgen, bis ein endgültiges Ergebnis berichtet werden kann.

Abkürzungen: C: Zyklus; D: Tag.

## 2.4 Statistische Methoden

Für die Nutzenbewertung standen ein randomisiert kontrollierter Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) sowie der nicht vergleichende Studienarm G (Pola+BR) im Fokus. Die nachfolgenden Ausführungen gelten allgemein für die Studie GO29365. Für den Vergleich der Studienarme C und D wurden keine statistischen Hypothesen aufgestellt. Für den Studienarm G wurden statistische Hypothesen für das komplette Ansprechen aufgestellt.

### Analysepopulationen

ITT-Population: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, unabhängig davon, ob diese eine Studienmedikation erhielten oder nicht.

Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten.

Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels ITT-Population ausgewertet. Alle Sicherheitsbewertungen wurden mittels Sicherheitspopulation durchgeführt.

### Verwendete statistische Verfahren

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde als explorativer Endpunkt in der Studie GO29365 präspezifiziert und war für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jedweder Ursache. Während das Gesamtüberleben für den nicht-vergleichenden Studienarm G definiert war als Zeit zwischen erster Dosierung und dem Tod aufgrund jedweder Ursache.

Personen, für die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Ereigniszeitanalyse wurde als mediane Überlebenszeit zusammengefasst und nach der Kaplan-Meier-Methode mit den Greenwood 95%-KI geschätzt. Dabei wurde eine stratifizierte Analyse unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors (Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie [ $\leq 12$  Monate;  $> 12$  Monate]) durchgeführt.

Die nachfolgend ausgeführten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben wurden ausschließlich für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) durchgeführt, nicht jedoch für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR).

#### *Sensitivitätsanalyse*

Darüber hinaus wurde post hoc ein multiples Cox-Regressionsmodell für das Gesamtüberleben als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die in das endgültige Modell einbezogenen Prognosefaktoren wurden auf der Grundlage der statistischen Relevanzschwelle ( $p < 0,2$ ) und klinischer Überlegungen ausgewählt, um die Multikollinearität unter den Faktoren zu kontrollieren. Für das Gesamtüberleben wurden das Ann-Arbor-Stadium, ECOG-PS, Bulky-Erkrankung und IPI zu Baseline berücksichtigt. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

### Subgruppenanalysen

In den Studienunterlagen wurden keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Die in Tabelle 2 aufgeführten Subgruppenanalysen wurden post hoc für das Gesamtüberleben durchgeführt. Die Darstellung erfolgte lediglich deskriptiv ohne Testung auf Interaktionseffekte. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

### Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheitsbewertungen umfassten die Überwachung und Dokumentation unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI). Der Schweregrad der UE wurde gemäß Medical Dictionary for Regulatory Authorities (MedDRA) ab Version 21 und der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 erfasst.

Der pU verweist im Modul 4 des Dossiers darauf, dass sich die Inzidenzen für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse (UE) nach Schweregrad von jenen des Studienberichts (30.04.2016) bzw. des Berichts für die FDA (11. Oktober 2018; 90-Day-Safety-Update) unterscheiden, da für die Ereigniszeitanalyse 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.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

### Randomisierter Vergleich der Studienarme C und D

Tabelle 9: Verzerrungspotential des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der Studie GO29365

| Studie  | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung Patient/in | Verblindung Behandler | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential auf Studienebene |
|---------|---|---------------------------------|------------------------|-----------------------|---|---|---------------------------------------|
| GO29365 | Ja <sup>1)</sup>                              | Ja <sup>2)</sup>                | Nein <sup>3)</sup>     | Nein <sup>3)</sup>    | Unklar <sup>4)</sup>                              | Ja <sup>5)</sup>  | Hoch                                  |

<sup>1)</sup> Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach der Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie ( $\leq 12$  vs.  $> 12$  Monate).

<sup>2)</sup> Die Randomisierung wurde durch ein interaktives sprach- oder webbasiertes Antwortsystem (IxRS) unter Verwendung geschichteter permutierter Blöcke durchgeführt.

<sup>3)</sup> Bei der Studie handelt es sich um ein offenes Studiendesign.

<sup>4)</sup> Der pU hat den Studienbericht vom 03. Mai 2017 mit der a priori primären Analyse für das komplette Ansprechen nicht mit eingereicht. Darüber hinaus werden in dem von der FDA geforderten Datenschnitt (90-Day Safety Update Report) vom 11. Oktober 2018 nur eine selektive Auswahl an Sicherheitsendpunkten analysiert und die Ergebnisse für den Pola+BR-Arm aus der Phase Ib (n = 6) und Phase II (n = 40) gepoolt, was nicht der a priori definierten Analyse entspricht und zudem zu einer Verletzung der Randomisierungssequenz führt.

<sup>5)</sup> Das Protokoll enthielt für den randomisiert kontrollierten Vergleich keine Hypothesen der Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit. Darüber hinaus besteht ein wichtiger Mangel in der Studie GO29365 darin, dass ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP) fehlt. Daher ist es schwierig zu beurteilen, welche Endpunktoptimalisierungen und -analysen zum Teil präspezifiziert und welche Analysen für die Durchführung post hoc beschlossen wurden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der Studie GO29365 wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

*Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie*

| Endpunkt                | Verblindung adäquat | ITT adäquat      | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|-------------------------|---------------------|------------------|---|---|----------------------|
| Gesamtüberleben         | Nein <sup>1)</sup>  | Ja <sup>2)</sup> | Nein <sup>3)</sup>                                | Nein <sup>4)</sup>                                      | Niedrig              |
| Unerwünschte Ereignisse | Nein <sup>5)</sup>  | Ja <sup>6)</sup> | Nein  | Ja <sup>4)7)</sup>                                      | Hoch                 |

<sup>1)</sup> Bei der Studie handelt es sich um ein offenes Studiendesign. Für das Gesamtüberleben ergibt sich aus der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie des Studienpersonals kein erhöhtes Verzerrungspotential, da es sich um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt.

<sup>2)</sup> Die ITT-Population umfasste alle Personen, unabhängig davon, ob diese eine Studienmedikation erhielten oder nicht. Die ITT-Population umfasst 80 Personen (Pola+BR: n = 40; BR: n = 40).

<sup>3)</sup> Für das Gesamtüberleben wurden post hoc Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 5). Eine Rationale hierfür fehlt.

<sup>4)</sup> Gemäß der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin ist eine lyophilisierte Formulierung, wie in Studienarm G, zugelassen. Somit entspricht die verwendete Formulierung in den Studienarmen C und D nicht der Zulassung.

<sup>5)</sup> Bei der Studie handelt es sich um ein offenes Studiendesign.

<sup>6)</sup> Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Dies umfasst 78 Personen (Pola+BR: n = 39; BR: n = 39). Personen, die randomisiert wurden, jedoch keine Studienbehandlung erhielten und somit aus der Studie ausgeschieden sind, waren zwischen den Studienarmen gleichverteilt (jeweils eine Person pro Studienarm).

<sup>7)</sup> Zum Datenschnitt 30.04.2018 betrug die mediane (min; max) Behandlungsdauer, definiert als Datum der letzten Dosis der Studienmedikation minus Datum der ersten Dosis plus einen Tag, unter Pola+BR 3,2 Monate (0,0; 5,9) und bei BR 1,4 Monate (0,0; 4,4). Zu diesem Datenschnitt wurden keine beobachtungszeitadjustierten Effektschätzer mitgeliefert. Für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurden zwar beobachtungszeitadjustierte Effektschätzer mitgeliefert, jedoch nur für eine selektive Auswahl an Sicherheitsendpunkten: SUE und UE von besonderem Interesse. Für alle anderen Sicherheitsendpunkte (UE und UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT) liegen nur für die gepoolte Studienpopulation (n = 45) aus den Studienarmen Pola+BR der Phase Ib (n = 6) und Phase II (n = 39) Daten vor. Eine Rationale für das Zusammenfassen und die Analyse der gepoolten Studienpopulationen fehlt.

### **Nicht-vergleichender Studienarm G**

Da es sich bei dem Studienarm G um einen einarmigen, unkontrollierten Studienarm der Studie GO29365 handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Die Darstellung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung beziehen sich auf den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) sowie den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der Studie GO29365. Der Einschluss der ersten Person in die Studie GO29365 (Arm A–F) erfolgte am 15. Oktober 2014, während die letzte Person am 13. September 2016 eingeschlossen wurde. Der Studienarm G wurde mit der Protokollversion 5.0 (16.11.2017) hinzugefügt und am 05. März 2018 wurde hier die erste Person eingeschlossen.

*Hinweis: Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) auf den Datenschnitt vom 30. April 2018 und nur partiell auf den Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 Bezug genommen, während für den nicht-vergleichenden Studienarm G der Datenschnitt vom 15. März 2019 herangezogen wird. Die Gründe hierfür sind in Kapitel 2.2 erläutert.*

#### **Randomisierter Vergleich der Studienarme C und D (Datenschnitt: 30. April 2018)**

Die Darstellung des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) zum Datenschnitt 30. April 2018 umfasst die Ergebnisse ein Jahr nach PRA.

Im Studienarm C (Pola+BR) erhielt die erste Person ihre Dosierung am 16. November 2015 (letzte Dosierung: 17. Oktober 2016) und im Studienarm D (BR) am 08. Juli 2015 (letzte Dosierung: 18. Oktober 2016). Warum es trotz randomisierter Zuteilung zu einer so großen zeitlichen Diskrepanz zwischen den beiden Studienarmen kam, kann anhand der Studienunterlagen nicht beantwortet werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. April 2018 befand sich keine Person mehr unter Studienbehandlung.

Insgesamt wurden 225 Personen mit R/R DLBCL in die Studie GO29365 (Phase I und Phase II) eingeschlossen, von denen jeweils 40 Personen in die Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) randomisiert wurden ( $n = 80$ , ITT-Population). Insgesamt erhielt jeweils eine Person je Studienarm keine Medikation: im Studienarm C (Pola+BR) aufgrund von Verletzungen der Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der Dosierung und im Studienarm D (BR) aufgrund von Fehlern zum Zeitpunkt des Screenings ( $n = 78$ , Sicherheitspopulation). Im Vergleich zu Studienarm Pola+BR (29/40 [72,5 %]) brach ein höherer Anteil an Personen im Studienarm BR (36/40 [90 %]) die Studie ab. Die Gründe für den Studienabbruch sind in Tabelle 11 dargestellt. So wurden die Studienabbrüche hauptsächlich durch eine höhere Sterblichkeitsrate in der BR-Gruppe (28/40 [70 %]) gegenüber der Pola-BR-Gruppe (23/40 [57,5 %]) verursacht. Während im Studienarm Pola+BR insgesamt 18 von 40 Personen (45 %) die Studienbehandlung mit 6 Zyklen von jeweils 21 Tagen beendeten, waren dies im Studienarm BR nur 9 von 40 Personen (22,5 %).

Im Pola+BR-Arm waren hauptsächlich unerwünschte Ereignisse ursächlich für den Abbruch mit Polatuzumab Vedotin (12/39 [30,8 %]) oder Bendamustin (13/39 [33,3 %]) oder Rituximab (12/39 [30,8 %]). Dagegen war im BR-Arm hauptsächlich das Auftreten einer Krankheitsprogression ursächlich für den Abbruch mit Bendamustin oder Rituximab (jeweils 21/39 [53,8 %]). Angaben zu möglichen Dosisverzögerungen oder Dosisanpassungen finden sich nicht in den Studienunterlagen.

**Tabelle 11: Allgemeine Angaben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 30. April 2018)**

| <b>GO29365 (Studienarm C vs. D)</b>  | <b>Pola+BR</b>      | <b>BR</b>         |
|--|---------------------|-------------------|
| Randomisierte Personen (ITT-Population), n (%)   | 40 (100)            | 40 (100)          |
| Randomisierte Personen, die keine Behandlung erhielten, n (%)                                | 1 (2,5)             | 1 (2,5)           |
| Personen mit mindestens einer Dosis (Sicherheitspopulation), n (%)                           | 39 (97,5)           | 39 (97,5)         |
| Personen, die die Studie abgebrochen haben, n (%)  | 29 (72,5)           | 36 (90,0)         |
| Todesfälle   | 23 (57,5)           | 28 (70,0)         |
| Entscheidung des ärztlichen Personals  | 0                   | 1 (2,5)           |
| Krankheitsprogression  | 0                   | 2 (5,0)           |
| Einverständniserklärung zurückgezogen  | 5 (12,5)            | 5 (12,5)          |
| Andere Gründe  | 1 (2,5)             | 0                 |
| Personen, die die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin abgebrochen haben <sup>1)</sup> , n (%) | 20 (51,3)           | -                 |
| Aufgrund von UE/SUE  | 12 (30,8)           | -                 |
| Krankheitsprogression  | 6 (15,4)            | -                 |
| Einverständniserklärung zurückgezogen  | 1 (2,6)             | -                 |
| Fehlende Wirksamkeit   | 1 (2,6)             | -                 |
| Personen, die die Behandlung mit Bendamustin abgebrochen haben <sup>1)</sup> , n (%)         | 21 (53,8)           | 30 (76,9)         |
| Aufgrund von UE/SUE  | 13 (33,3)           | 4 (10,3)          |
| Krankheitsprogression  | 6 (15,4)            | 21 (53,8)         |
| Einverständniserklärung zurückgezogen  | 1 (2,6)             | 1 (2,6)           |
| Fehlende Wirksamkeit   | 1 (2,6)             | 1 (2,6)           |
| Todesfälle   | -                   | 1 (2,6)           |
| Entscheidung des ärztlichen Personals  | -                   | 1 (2,6)           |
| Andere Gründe  | -                   | 1 (2,6)           |
| Personen, die die Behandlung mit Rituximab abgebrochen haben <sup>1)</sup> , n (%)           | 20 (51,3)           | 30 (76,9)         |
| Aufgrund von UE/SUE  | 12 (30,8)           | 4 (10,3)          |
| Krankheitsprogression  | 6 (15,4)            | 21 (53,8)         |
| Einverständniserklärung zurückgezogen  | 1 (2,6)             | 1 (2,6)           |
| Fehlende Wirksamkeit   | 1 (2,6)             | 1 (2,6)           |
| Todesfälle   | -                   | 1 (2,6)           |
| Entscheidung des ärztlichen Personals  | -                   | 1 (2,6)           |
| Andere Gründe  | -                   | 1 (2,6)           |
| Personen, die alle das Behandlungsschema beendet haben <sup>1)</sup> , n (%)                 | 18 (46,2)           | 9 (23,1)          |
| Lebend zum Follow up, n (%)  | 11 (27,5)           | 4 (10,0)          |
| <i>Dauer des Follow up zum Datenschnitt 30. April 2018 (Monate)</i>                          |                     |                   |
| Median [95%-KI] <sup>2)</sup>  | 22,3 [20,5; 23,1]   | 22,3 [20,1; 24,9] |
| <i>Dauer des Follow up zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 (Monate)</i>                        |                     |                   |
| Median [95%-KI] <sup>2)</sup>  | k. A. <sup>3)</sup> | 24,4 [k. A.]      |

<sup>1)</sup> Anteil in Prozent bezieht sich auf die Sicherheitspopulation (N = 78).

<sup>2)</sup> Berechnung mittels „umgekehrter“ Kaplan-Meier-Methode.

<sup>3)</sup> Für den Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 liegen für den Studienarm C (Pola+BR) keine Angaben vor.

Abkürzungen: BR: Bendamustin und Rituximab; ITT: Intention-to-treat; k. A. keine Angaben; Pola+BR: Polatuzumab Vedotin plus Bendamustin und Rituximab; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 12: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation im randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 30. April 2018)

| GO29365<br>(Studienarm C vs. D)         | Polatuzumab Vedotin  |              | Bendamustin            |                       | Rituximab              |                        |
|---|----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|   | Pola+BR<br>N = 39    | BR<br>N = 39 | Pola+BR<br>N = 39      | BR<br>N = 39          | Pola+BR<br>N = 39      | BR<br>N = 39           |
| Behandlungsdauer <sup>1)</sup> (Monate) |                      |              |                        |                       |                        |                        |
| MW (SD)                                 | 2,7 (1,5)            | -            | 2,7 (1,5)              | 1,7 (1,5)             | 2,7 (1,5)              | 1,7 (1,5)              |
| Median (min; max)                       | 3,2 (0,0; 5,9)       | -            | 3,2 (0,0; 5,1)         | 1,4 (0,0; 4,4)        | 3,2 (0,0; 6,0)         | 1,4 (0,0; 4,4)         |
| Anzahl Zyklen                           |                      |              |                        |                       |                        |                        |
| MW (SD)                                 | 4,4 (1,8)            | -            | 4,4 (1,8)              | 3,2 (1,9)             | 4,4 (1,8)              | 3,2 (1,9)              |
| Median (min; max)                       | 5,0 (1,0; 6,0)       | -            | 5,0 (1,0; 6,0)         | 3,0 (1,0; 6,0)        | 5,0 (1,0; 6,0)         | 3,0 (1,0; 6,0)         |
| Gesamtdosis (mg)                        |                      |              |                        |                       |                        |                        |
| MW (SD)                                 | 599,7 (276,8)        | -            | 1439,5 (603,6)         | 989,4 (584,1)         | 3098,8 (1290,4)        | 2097,4 (1280,2)        |
| Median (min; max)                       | 639,0 (86,4; 1182,5) | -            | 1533,6 (252,0; 2268,4) | 900,0 (235,8; 2170,8) | 3307,8 (525,0; 5006,3) | 1890,0 (375,0; 4521,7) |
| Dosisintensität <sup>2)3)</sup> (%)     |                      |              |                        |                       |                        |                        |
| MW (SD)                                 | 99,9 (4,4)           | -            | 97,9 (5,5)             | 97,8 (5,9)            | 100,4 (2,8)            | 97,7 (8,4)             |
| Median (min; max)                       | 99,8 (84,7; 110,9)   | -            | 100,0 (77,8; 104,6)    | 100,0 (73,8; 103,4)   | 100,0 (97,0; 116,7)    | 99,9 (49,0; 102,9)     |
| Dosisintensität <sup>2)4)</sup> (%)     |                      |              |                        |                       |                        |                        |
| MW (SD)                                 | 93,1 (12,7)          | -            | 90,4 (12,6)            | 92,2 (10,2)           | 92,1 (9,7)             | 92,7 (10,8)            |
| Median (min; max)                       | 97,3 (58,4; 112,7)   | -            | 95,5 (53,4; 102,1)     | 95,6 (63,6; 103,1)    | 94,7 (70,7; 105,2)     | 96,7 (49,0; 102,7)     |

<sup>1)</sup> Behandlungsdauer ist das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation minus Datum der ersten Dosis plus einen Tag.

<sup>2)</sup> Die Dosisintensität ist die Anzahl der tatsächlich erhaltenen Dosen geteilt durch die erwartete Anzahl der Dosen.

<sup>3)</sup> Dosisintensität adjustiert für Dosisänderung leitet die erwartete Anzahl der Dosen basierend auf den tatsächlich erhaltenen Zyklen ab.

<sup>4)</sup> Dosisintensität adjustiert für Dosisänderung und Dosisverzögerung leitet die erwartete Anzahl von Dosen unter Verwendung abgeleiteter Zyklen ab, die auf jeder Studienmedikationsdauer basieren.

Abkürzungen: BR: Bendamustin und Rituximab; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Pola+BR: Polatuzumab Vedotin plus Bendamustin und Rituximab.

### Protokollverletzungen

Laut Studienbericht traten bei insgesamt 13 von 80 Studienteilnehmenden (16,3 %) relevante Protokollverletzungen auf (Pola+BR-Gruppe: 8 (20 %); BR-Gruppe: 5 (12,5 %)). Die häufigsten relevanten Protokollabweichungen waren zum einen das PRA, welches nicht innerhalb von 6–8 Wochen nach der letzten Dosis durchgeführt wurde (Pola+BR: n = 3, BR: n = 1), die fehlende Unterzeichnung der Einverständniserklärung in die Studie (Pola+BR: n = 2, BR: n = 1) sowie die Zwischenauswertung, welche außerhalb C3D15 (Zyklus 3 Tag 15) bis C4D1 (Zyklus 4 Tag 1) durchgeführt wurde (Pola+BR: n = 2, BR: n = 1).

### Soziodemographische und krankheitsbezogene Charakteristika

Die soziodemographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) zu Baseline sind in Tabelle 13 dargestellt und beziehen sich auf die ITT-Population (n = 80).

Die Personen im Studienarm C und D waren überwiegend männlich (70,0 % in der Pola+BR-Gruppe und 62,5 % in der BR-Gruppe). In der BR-Gruppe lag das mediane Alter höher als in der Pola+BR-Gruppe (71 Jahre vs. 67 Jahre). In der BR-Gruppe waren mehr Personen refraktär gegenüber der letzten vorherigen Anti-Lymphom-Therapie (85,0 % vs. 75,0 %), während die mediane Zeit seit der letzten Anti-Lymphom-Therapie in der Pola+BR-Gruppe höher war als in der BR-Gruppe (131 Tage vs. 82 Tage). Die meisten Personen waren gegenüber der letzten vorherigen Anti-Lymphom-Therapie refraktär, definiert als kein Ansprechen oder Fortschreiten oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Anti-Lymphom-Therapiedosis (BR: 34/40 Personen [85 %]; Pola+BR: 30/40 Personen [75 %]).

Die Studienteilnehmenden in jedem Behandlungsarm hatten im Median zwei vorherige Anti-Lymphom-Chemotherapien erhalten (bis zu einem Maximum von sieben). Die Verteilung des primären Grundes für die Nichtbehandlung mit SCT war in den beiden Studienarmen unterschiedlich: In der BR-Gruppe waren mehr Personen aufgrund ihres Alters nicht für eine SCT geeignet (47,5 % vs. 32,5 %), weniger Personen in der BR-Gruppe hatten ein früheres Transplantatversagen (15 % vs. 25 %) oder ein unzureichendes Ansprechen auf die Salvage-Therapie (22,5 % vs. 30 %) im Vergleich zur Pola+BR-Gruppe.

Die Personen in der BR-Gruppe wiesen zu Beginn einen schlechteren Gesundheitszustand auf, was sich durch den höheren Anteil von Personen mit einer Bulky-Erkrankung (37,5 % vs. 25 %) und einen hohen IPI-Score von 4–5 (42,5 % vs. 22,5 %) zeigt.

*Tabelle 13: Charakterisierung des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt: 30. April 2018)*

| <b>GO29365 (Studienarm C vs. D)</b>                                    | <b>Pola+BR<br/>(N = 40)</b> | <b>BR<br/>(N = 40)</b> |
|--|-----------------------------|------------------------|
| <b>Soziodemographische Angaben der Studienpopulationen zu Baseline</b> |                             |                        |
| <i>Alter (Jahre)</i>   |                             |                        |
| MW (SD)  | 64,7 (11,7)                 | 66,5 (12,6)            |
| Median (min; max)  | 67,0 (33; 86)               | 71,0 (30; 84)          |

| <b>GO29365 (Studienarm C vs. D)</b>                                   | <b>Pola+BR<br/>(N = 40)</b> | <b>BR<br/>(N = 40)</b> |
|---|-----------------------------|------------------------|
| <i>Altersgruppen, n (%)</i>   |                             |                        |
| < 65 Jahre  | 17 (42,5)                   | 14 (35,0)              |
| ≥ 65 Jahre  | 23 (57,5)                   | 26 (65,0)              |
| <i>Geschlecht, n (%)</i>  |                             |                        |
| Männlich  | 28 (70,0)                   | 25 (62,5)              |
| Weiblich  | 12 (30,0)                   | 15 (37,5)              |
| <i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>                                      |                             |                        |
| Kaukasisch/weiß   | 26 (65,0)                   | 31 (77,5)              |
| Asiatisch   | 6 (15,0)                    | 4 (10,0)               |
| Ureinwohner Nordamerikas oder Indigene aus Alaska                     | 0                           | 1 (2,5)                |
| Schwarz oder afroamerikanisch   | 3 (7,5)                     | 0                      |
| Unbekannt   | 5 (12,5)                    | 4 (10,0)               |
| <i>Ethnizität, n (%)</i>  |                             |                        |
| Hispanisch oder Latino  | 1 (2,5)                     | 1 (2,5)                |
| Nicht-Hispanisch oder Latino  | 35 (87,5)                   | 36 (90,0)              |
| Keine Angabe  | 3 (7,5)                     | 1 (2,5)                |
| Unbekannt   | 1 (2,5)                     | 2 (5,0)                |
| <b>Krankheitsbezogene Angaben der Studienpopulationen zu Baseline</b> |                             |                        |
| <i>WHO 2016 DLBCL-Status (Histogenix)<sup>1</sup>, n (%)</i>          |                             |                        |
| DLBCL, NOS: ABC   | 19 (47,5)                   | 19 (47,5)              |
| DLBCL, NOS: GCB   | 15 (37,5)                   | 17 (42,5)              |
| DLBCL, NOS  | 4 (10)                      | 4 (10,0)               |
| Burkitt Lymphoma  | 1 (2,5)                     | 0                      |
| FL  | 1 (2,5)                     | 0                      |
| <i>Zeit seit der Erstdiagnose (Monate)</i>                            |                             |                        |
| MW (SD)   | 39 (64,2)                   | 41,3 (52,8)            |
| Median (min; max)   | 20,4 (4; 392)               | 14 (6; 207)            |
| <i>Zeit seit der Diagnose bei Studieneinschluss (Monate)</i>          |                             |                        |
| MW (SD)   | 2,0 (3,4)                   | 1,8 (3,0)              |
| Median (min; max)   | 0,7 (0; 20)                 | 0,8 (0; 15)            |
| <i>Erstdiagnose, n (%)</i>  |                             |                        |
| DLBCL   | 39 (97,5)                   | 40 (100)               |
| Unbekannt   | 1 (2,5)                     | 0                      |
| <i>Diagnose bei Studieneinschluss, n (%)</i>                          |                             |                        |
| DLBCL   | 32 (80,0)                   | 33 (82,5)              |
| Unbekannt   | 8 (20,0)                    | 7 (17,5)               |
| <i>Ann Arbor Stadium bei Erstdiagnose, n (%)</i>                      |                             |                        |
| 1   | 2 (5)                       | 2 (5)                  |
| 2   | 5 (12,5)                    | 3 (7,5)                |
| 3   | 8 (20)                      | 12 (30)                |
| 4   | 23 (57,5)                   | 21 (52,5)              |
| Unbekannt   | 2 (5)                       | 2 (5)                  |

| <b>GO29365 (Studienarm C vs. D)</b>   | <b>Pola+BR<br/>(N = 40)</b> | <b>BR<br/>(N = 40)</b> |
|---|-----------------------------|------------------------|
| <i>Ann Arbor Stadium bei Studieneinschluss, n (%)</i>                                 |                             |                        |
| 1   | 2 (5)                       | 0                      |
| 2   | 4 (10)                      | 4 (10)                 |
| 3   | 10 (25)                     | 8 (20)                 |
| 4   | 24 (60)                     | 28 (70)                |
| <i>Extranodale Beteiligung bei Studieneinschluss, n (%)</i>                           |                             |                        |
| Ja  | 27 (67,5)                   | 29 (72,5)              |
| Nein  | 13 (32,5)                   | 11 (27,5)              |
| <i>IPI bei Studieneinschluss<sup>2)</sup>, n (%)</i>                                  |                             |                        |
| 0–1   | 9 (22,5)                    | 3 (7,5)                |
| 2   | 9 (22,5)                    | 8 (20,0)               |
| 3   | 13 (32,5)                   | 12 (30,0)              |
| 4–5   | 9 (22,5)                    | 17 (42,5)              |
| <i>ECOG-PS zu Baseline, n (%)</i>   |                             |                        |
| 0   | 12 (30,0)                   | 17 (42,5)              |
| 1   | 21 (52,5)                   | 14 (35,0)              |
| 2   | 6 (15,0)                    | 8 (20,0)               |
| Unbekannt   | 1 (2,5)                     | 1 (2,5)                |
| <i>Bulky-Erkrankung (&lt; 7,5 cm) zu Baseline, n (%)</i>                              |                             |                        |
| Ja  | 10 (25,0)                   | 15 (37,5)              |
| Nein  | 30 (75,0)                   | 25 (62,5)              |
| <i>Primärer Grund für die Nicht-Eignung einer SCT, n (%)</i>                          |                             |                        |
| Alter   | 13 (32,5)                   | 19 (47,5)              |
| Komorbiditäten  | 1 (2,5)                     | 1 (2,5)                |
| R/R nach SCT  | 10 (25,0)                   | 6 (15,0)               |
| Unzureichende Reaktion/Response auf Salvage-Therapie                                  | 12 (30,0)                   | 9 (22,5)               |
| Patient/in lehnt SCT ab   | 2 (5,0)                     | 2 (5,0)                |
| Performancestatus   | 0                           | 2 (5,0)                |
| Sonstige  | 2 (5,0)                     | 1 (2,5)                |
| <i>Vorherige Anti-Lymphom-Behandlung nach Linien, n (%)</i>                           |                             |                        |
| 1   | 11 (27,5)                   | 12 (30,0)              |
| 2   | 11 (27,5)                   | 9 (22,5)               |
| ≥ 3   | 18 (45,0)                   | 19 (47,5)              |
| MW (SD)   | 2,5 (1,4)                   | 2,4 (1,2)              |
| Median (min; max)   | 2 (1; 7)                    | 2 (1; 5)               |
| <i>Zeit seit der letzten Anti-Lymphom-Behandlung<sup>3)</sup> (Tage)</i>              |                             |                        |
| MW (SD)   | 606,5 (1875,4)              | 396 (765)              |
| Median (min; max)   | 131 (17; 11744)             | 82 (21; 2948)          |
| <i>Refraktär auf die letzte vorherige Anti-Lymphom-Behandlung<sup>4)</sup>, n (%)</i> |                             |                        |
| Ja  | 30 (75)                     | 34 (85)                |
| Nein  | 10 (25)                     | 6 (15)                 |
| <i>Vorherige Anti-CD20-Medikamente, n (%)</i>   |                             |                        |
| Ja  | 39 (97,5)                   | 40 (100)               |
| Nein  | 1 (2,5)                     | 0                      |

| <b>GO29365 (Studienarm C vs. D)</b>   | <b>Pola+BR<br/>(N = 40)</b> | <b>BR<br/>(N = 40)</b> |
|---|-----------------------------|------------------------|
| <i>Refraktär auf die letzte Anti-CD20-Gabe<sup>5)</sup>, n (%)</i>                                      |                             |                        |
| Ja  | 18 (45)                     | 18 (45)                |
| Nein  | 10 (25)                     | 6 (15)                 |
| Unbekannt   | 12 (30)                     | 16 (40)                |
| <i>Vorherige Gabe von Bendamustin, n (%)</i>  |                             |                        |
| Ja  | 1 (2,5)                     | 0                      |
| Nein  | 39 (97,5)                   | 40 (100)               |
| <i>Vorherige Knochenmarktransplantation, n (%)</i>  |                             |                        |
| Ja  | 10 (25)                     | 6 (15)                 |
| Nein  | 30 (75)                     | 34 (85)                |
| <i>Vorherige Operationen, n (%)</i>   |                             |                        |
| Ja  | 16 (40)                     | 16 (40)                |
| Nein  | 24 (60)                     | 24 (60)                |
| <i>Vorherige Bestrahlung, n (%)</i>   |                             |                        |
| Ja  | 11 (27,5)                   | 10 (25)                |
| Nein  | 29 (72,5)                   | 30 (75)                |
| <i>Dauer des Ansprechens auf vorherige Therapie<sup>6)</sup>, n (%)</i>                                 |                             |                        |
| ≤ 12 Monate   | 32 (80,0)                   | 33 (82,5)              |
| ≥ 12 Monate   | 8 (20,0)                    | 7 (17,5)               |
| <i>Krankengeschichte einer peripheren Neuropathie<sup>7)</sup><br/>(Sicherheitspopulation), n (%)</i>   |                             |                        |
| n   | 14 (35)                     | 9 (22,5)               |
| Sensorik und Motorik  | 2 (14,3)                    | 0                      |
| Ausschließlich Sensorik   | 9 (64,3)                    | 8 (88,9)               |
| Ausschließlich Motorik  | 1 (7,1)                     | 0                      |
| Nicht bestimmbar  | 2 (14,3)                    | 1 (11,1)               |
| <i>Status quo der vorherigen peripheren Neuropathie<sup>7)</sup><br/>(Sicherheitspopulation), n (%)</i> |                             |                        |
| n   | 14 (35)                     | 9 (22,5)               |
| Fortlaufend mit Behandlung  | 4 (28,6)                    | 2 (22,2)               |
| Fortlaufend ohne Behandlung   | 7 (50)                      | 5 (55,6)               |
| Aufgehoben/aufgelöst  | 3 (21,4)                    | 2 (22,2)               |

<sup>1)</sup> Der DLBCL-Status wurde mittels Pathologieberichten und Gewebeproben durch das Zentrallabor (HistoGeneX) überprüft und bestätigt. Die Diagnose bei Studienbeginn wurde in Fällen, in denen eine Biopsie nicht durchgeführt wurde oder nicht aussagekräftig war, als unbekannt festgehalten.

<sup>2)</sup> Der Internationale Prognostische Index (IPI) ist ein klinisches Scoring-System, wobei bei Zutreffen der folgenden Aussagen ein Punkt vergeben wird: Alter > 60 Jahre, Stadium III oder IV der Ann-Arbor-Klassifikation, mehr als ein extranodaler Herd, schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2) und erhöhte LDH-Konzentration im Serum.

<sup>3)</sup> Definiert als Zeit vom Enddatum der letzten Anti-Lymphom-Therapie bis zum Datum der ersten Dosis.

<sup>4)</sup> Definiert als kein Ansprechen oder Fortschreiten oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach dem Enddatum der letzten Anti-Lymphom-Therapie.

<sup>5)</sup> Definiert als kein Ansprechen oder Fortschreiten oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach dem Enddatum der letzten Anti-Lymphom-Therapie bei Personen, deren letzte frühere Therapie Anti-CD20 enthielt.

<sup>6)</sup> Stratifizierungsvariable

<sup>7)</sup> Die periphere Neuropathie wurde als ausgewähltes UE (siehe Tabelle 7) präspezifiziert, weshalb spezifische Informationen über die Vorgeschichte und den Status der peripheren Neuropathie für Studienteilnehmende bei Studieneintritt erhoben wurden.

Abkürzungen: ABC: activated B-cell; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FL: Follikuläres Lymphom; GCB: germinal center B-cell; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; NOS: not otherwise specified; SD: Standardabweichung; SCT: Stammzelltransplantation

### Begleiterkrankungen zum Studieneinschluss

Die Begleiterkrankungen nach SOC (> 30 %) und PT (> 15 %) des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) zu Studieneinschluss sind in Tabelle 14 dargestellt und beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (n = 78).

*Tabelle 14: Begleiterkrankungen zu Studieneinschluss des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 30. April 2018)*

| <b>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup></b><br>Preferred Term <sup>1)</sup> | <b>Pola+BR</b><br><b>(N = 39)</b><br>n (%) | <b>BR</b><br><b>(N = 39)</b><br>n (%) |
|--|--|---------------------------------------|
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                                 | <b>24 (61,5)</b>                           | <b>21 (53,8)</b>                      |
| Verminderter Appetit   | 4 (10,3)                                   | 7 (17,9)                              |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>                              | <b>18 (46,2)</b>                           | <b>22 (56,4)</b>                      |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung   | 5 (12,8)                                   | 6 (15,4)                              |
| Konstipation   | 4 (10,3)                                   | 7 (17,9)                              |
| Abdominale Schmerzen   | 1 (2,6)                                    | 7 (17,9)                              |
| <b>Vaskuläre Erkrankungen</b>  | <b>19 (48,7)</b>                           | <b>21 (53,8)</b>                      |
| Hypotonie  | 15 (38,5)                                  | 18 (46,2)                             |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>              | <b>15 (38,5)</b>                           | <b>17 (43,6)</b>                      |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>          | <b>11 (28,2)</b>                           | <b>14 (35,9)</b>                      |
| Fatigue  | 7 (17,9)                                   | 8 (20,5)                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>  | <b>8 (20,5)</b>                            | <b>14 (35,9)</b>                      |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>            | <b>6 (15,4)</b>                            | <b>13 (33)</b>                        |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>   | <b>10 (25,6)</b>                           | <b>13 (33,3)</b>                      |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>  | <b>12 (30,8)</b>                           | <b>12 (30,8)</b>                      |

<sup>1)</sup> Die Erhebung erfolgte gemäß MedDRA Version 21.0.

### Begleitmedikationen

Die Begleitmedikationen ( $\geq 30\%$ ) des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) sind in Tabelle 15 dargestellt und beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (n = 78). Die Begleittherapie umfasst alle Medikamente (z. B. verschreibungspflichtige Medikamente, rezeptfreie Medikamente, pflanzliche oder homöopathische Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel), die ein Studienteilnehmer ab 7 Tagen vor dem Screening bis zum Abschluss der Studienbehandlung, d. h. 30 ( $\pm 5$ ) Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung einnimmt.

Mit der vierten Änderung des Studienprotokolls (Version 5, 16.11.2017) wurde festgelegt, dass alle Personen einen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) als Primärprophylaxe für Neutropenie, aufgrund des mit Bendamustin verbundenen Infektionsrisikos und des potentiellen zusätzlichen Risikos von Polatuzumab Vedotin, erhalten sollten. Es zeigt sich anhand der

Studienunterlagen, dass nicht alle Studienteilnehmenden in der Sicherheitspopulation, über alle Zyklen, einen G-CSF erhalten haben: Eine Therapie mit mindestens einer Gabe des Granulozyten-stimulierenden Faktors (G-CSF) je Behandlungszyklus erhielten im Studienarm C (Pola+BR) 40,6 % bis 66,7 % und im Studienarm D (BR) 33,3 % bis 57,1 %. Gemäß den Angaben in den Ergebnistabellen der Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob hier ebenfalls Personen berücksichtigt wurden, die einen G-CSF als Nicht-Prophylaxe erhielten. Somit bleibt unklar, wie viele Personen tatsächlich einen G-CSF als Primärprophylaxe bekamen.

*Tabelle 15: Begleitmedikationen (≥ 30 %) des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 30. April 2018)*

| <b>ATC-Klasse<sup>1)</sup></b><br>Behandlung <sup>1)</sup>             | <b>Pola+BR</b><br><b>(N = 39)</b><br>n (%) | <b>BR</b><br><b>(N = 39)</b><br>n (%) |
|--|--|---------------------------------------|
| <b>Personen mit mindestens einer Begleitmedikation<sup>2)</sup>...</b> | <b>39 (100)</b>                            | <b>39 (100)</b>                       |
| <b>Analgetika</b>  | 36 (92,3)                                  | 35 (89,7)                             |
| Paracetamol  | 36 (92,3)                                  | 35 (89,7)                             |
| <b>Antihistamine</b>   | 37 (94,9)                                  | 35 (89,7)                             |
| Diphenhydramin   | 13 (33,3)                                  | 8 (20,5)                              |
| <b>5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten</b>                                   | 36 (92,3)                                  | 34, (87,2)                            |
| Ondansetron  | 26 (66,7)                                  | 21 (53,8)                             |
| <b>Steroide</b>  | 32 (82,1)                                  | 35 (89,7)                             |
| Dexamethason   | 17 (43,6)                                  | 14 (35,9)                             |
| <b>Protonenpumpenhemmer</b>  | 24 (61,5)                                  | 29 (74,4)                             |
| <b>Antivirale Mittel</b>   | 27 (69,2)                                  | 23 (59,0)                             |
| Aciclovir  | 17 (43,6)                                  | 9 (23,1)                              |
| <b>Koloniestimulierende Faktoren (G-CSF)</b>                           | 28 (71,8)                                  | 24 (61,5)                             |
| Filgrastim   | 17 (43,6)                                  | 18 (46,2)                             |
| <b>Ergänzungen/Supplements</b>   | 17 (43,6)                                  | 21 (53,8)                             |
| <b>Analgetika (Opioide)</b>  | 15 (38,5)                                  | 21 (53,8)                             |
| <b>Sulfonamide</b>   | 20 (51,3)                                  | 16 (41)                               |
| Trimethoprim und Sulfamethoxazol                                       | 18 (46,2)                                  | 16 (41)                               |
| <b>Antikoagulantien</b>  | 14 (35,9)                                  | 19 (48,7)                             |
| <b>Chinolon-Antibiotika</b>  | 15 (38,5)                                  | 13 (33,3)                             |
| <b>Antigichtmittel</b>   | 12 (30,8)                                  | 20 (51,3)                             |
| Allopurinol  | 11 (28,2)                                  | 18 (46,2)                             |
| <b>Benzodiazepine</b>  | 15 (38,5)                                  | 12 (30,8)                             |
| <b>Penicillin</b>  | 11 (28,2)                                  | 16 (41)                               |
| <b>Laxativ und Stuhlweichmacher</b>                                    | 11 (28,2)                                  | 13 (33,3)                             |

| ATC-Klasse <sup>1)</sup><br>Behandlung <sup>1)</sup>                   | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) |
|--|------------------------------|-------------------------|
| <b>Personen mit mindestens einer Begleitmedikation<sup>2)</sup>...</b> | <b>39 (100)</b>              | <b>39 (100)</b>         |
| <b>Blut, Blutbestandteile und Blutersatzstoffe</b>                     | 12 (30,8)                    | 11 (28,2)               |
| <b>Beta-Adrenozeptor-Blocker</b>                                       | 9 (23,1)                     | 14 (35,9)               |
| <b>Histamin-H2-Rezeptorantagonisten</b>                                | 12 (30,8)                    | 7 (17,9)                |
| <b>Antimykotika</b>  | 7 (17,9)                     | 17 (43,6)               |
| <i>Fluconazol</i>  | 6 (15,4)                     | 12 (30,8)               |
| <b>Schleifendiuretika</b>  | 6 (15,4)                     | 14 (35,9)               |
| <i>Furosemid</i>   | 6 (15,4)                     | 14 (35,9)               |

<sup>1)</sup> Begleittherapie umfasst alle Medikamente (z. B. verschreibungspflichtige Medikamente, rezeptfreie Medikamente, pflanzliche oder homöopathische Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel), die ein Studienteilnehmender ab 7 Tagen vor dem Screening bis zum Abschluss der Studienbehandlung, d. h. 30 (± 5) Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung einnimmt.

<sup>2)</sup> Studienteilnehmende wurden nur einmal pro ATC-Klasse und Behandlung gezählt.

Abkürzungen: ATC: anatomisch-therapeutisch-chemisch.

### Nicht-vergleichender Studienarm G (Datenschnitt: 15. März 2019)

Für die vorliegende Nutzenbewertung lag der Studienbericht mit 42 Personen (ITT- bzw. Sicherheitspopulation) mit dem Datenschnitt vom 15. März 2019 vor.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15. März 2019 hatten alle 42 Personen mit R/R DLBCL die Studienbehandlung abgeschlossen oder abgebrochen und waren für das PRA (6–8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder der letzten Dosis der Behandlung) verfügbar. Alle 42 Personen, die in Arm G eingeschlossen waren, erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments. Die erste Person wurde am 05. März 2018 in Arm G eingeschlossen.

Insgesamt brachen 24 Personen (57,1 %) die Studienbehandlung mit der Studienmedikation vorzeitig ab. Der häufigste Grund für den vorzeitigen Abbruch einer Behandlung war das Fortschreiten der Erkrankung (28,6 %). Die verbleibenden Personen in Studienarm G (18/42 Personen [42,9 %]) schlossen alle sechs Behandlungszyklen mit jeweils 21 Tagen ab. Angaben zu möglichen Dosisverzögerungen oder Dosisanpassungen finden sich nicht in den Studienunterlagen.

Die Dauer der medianen Nachbeobachtung zum Datenschnitt 15. März 2019 (siehe Tabelle 17) betrug 8,4 Monate (7,0; 10,2). Die mediane (min; max) Behandlungsdauer, definiert als Datum der letzten Dosis der Studienmedikation minus Datum der ersten Dosis plus einen Tag, betrug 2,1 Monate (0,0; 5,0).

Tabelle 16: Allgemeine Angaben für den nicht-vergleichenden Studienarm G der GO29365-Studie (Datenschnitt: 15. März 2019)

| GO29365 (Studienarm G)  | Pola+BR |
|---|---------|
| Personen mit mindestens einer Dosis (ITT- und Sicherheitspopulation), n | 42      |
| Randomisierte Personen, die keine Behandlung erhielten, n               | 0       |
| Personen, die die Studie abgebrochen haben, n (%)                       | 21 (50) |

| <b>GO29365 (Studienarm G)</b>  | <b>Pola+BR</b>  |
|--|-----------------|
| Todesfälle   | 20 (47,6)       |
| <i>Aufgrund von UE/SUE</i>   | 2 (10)          |
| <i>Krankheitsprogression</i>   | 18 (90)         |
| Einverständniserklärung zurückgezogen  | 1 (2,4)         |
| Personen, die die Studienbehandlung mit Polatuzumab Vedotin, Bendamustin oder Rituximab vorzeitig abgebrochen haben, n (%) | 24 (57,1)       |
| Krankheitsprogression  | 12 (28,6)       |
| Aufgrund von UE/SUE  | 7 (16,7)        |
| Andere Gründe  | 2 (4,8)         |
| Todesfälle   | 2 (4,8)         |
| Einverständniserklärung zurückgezogen  | 1 (2,4)         |
| Personen, die alle das Behandlungsschema beendet <sup>2)</sup> haben, n (%)  | 18 (42,9)       |
| Lebend zum Follow up, n (%)  | 21 (50)         |
| <i>Dauer des Follow up zum Datenschnitt 15. März 2019 (Monate)</i>   |                 |
| Median [95%-KI]  | 8,4 [7,0; 10,2] |

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

**Tabelle 17: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation im nicht-vergleichenden Studienarm G der GO29365-Studie (Datenschnitt: 15. März 2019)**

| <b>GO29365 (Studienarm G)</b>           | <b>Polatuzumab Vedotin</b> | <b>Bendamustin</b>        | <b>Rituximab</b>          |
|---|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
|   | <b>Pola+BR<br/>N = 42</b>  | <b>Pola+BR<br/>N = 42</b> | <b>Pola+BR<br/>N = 42</b> |
| Behandlungsdauer <sup>1)</sup> (Monate) |                            |                           |                           |
| MW (SD)                                 | 2,3 (1,5)                  | 2,3 (1,5)                 | 2,3 (1,5)                 |
| Median (min; max)                       | 2,1 (0; 5)                 | 2,1 (0; 5)                | 2,1 (0; 5)                |
| Anzahl Zyklen                           |                            |                           |                           |
| MW (SD)                                 | 4,1 (1,9)                  | 4,1 (1,9)                 | 4,1 (1,9)                 |
| Median (min; max)                       | 4 (1; 6)                   | 4 (1; 6)                  | 4 (1; 6)                  |
| Gesamtdosis (mg)                        |                            |                           |                           |
| MW (SD)                                 | 553,1 (279,0)              | 1316 (637,7)              | 2846,7 (1345,4)           |
| Median (min; max)                       | 486,3 (110; 1260)          | 1172,1 (305; 2592)        | 2475 (640; 5400)          |
| Dosisintensität <sup>2)3)</sup> (%)     |                            |                           |                           |
| MW (SD)                                 | 98,8 (4,2)                 | 96,5 (6,0)                | 99,3 (2,8)                |
| Median (min; max)                       | 99,7 (81; 108)             | 99,2 (79; 104)            | 99,8 (92; 106)            |
| Dosisintensität <sup>2)4)</sup> (%)     |                            |                           |                           |
| MW (SD)                                 | 96,3 (9,1)                 | 92,7 (10,4)               | 95,5 (8,5)                |
| Median (min; max)                       | 99,5 (61; 106)             | 95,1 (58; 104)            | 98,8 (68; 106)            |

<sup>1)</sup> Behandlungsdauer ist das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation minus Datum der ersten Dosis plus einen Tag.

<sup>2)</sup> Die Dosisintensität ist die Anzahl der tatsächlich erhaltenen Dosen geteilt durch die erwartete Anzahl der Dosen.

<sup>3)</sup> Dosisintensität adjustiert für Dosisänderung leitet die erwartete Anzahl der Dosen basierend auf den tatsächlich erhaltenen Zyklen ab.

<sup>4)</sup> Dosisintensität adjustiert für Dosisänderung und Dosisverzögerung leitet die erwartete Anzahl von Dosen unter Verwendung abgeleiteter Zyklen ab, die auf jeder Studienmedikationsdauer basieren.

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### Protokollverletzungen

Zum Datenschnitt 15. März 2019 liegen keine Angaben zu möglichen Protokollverletzungen für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der GO29365-Studie vor.

### Soziodemographische und krankheitsbezogene Charakteristika

Die soziodemographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) zu Baseline sind in Tabelle 18 dargestellt und beziehen sich auf die ITT-Population (n = 42).

Von den Personen mit einer R/R DLBCL, die mit der lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin in Arm G behandelt wurden, waren 59,5 % (25/42 Personen) männlich, 64,3 % (27/42 Personen) waren 65 Jahre und älter, und alle bis auf 3 Personen hatten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1 (92,9 %).

In den Angaben der Charakteristika scheint es zudem Inkonsistenzen zu geben. So lag die Zeit seit der Erstdiagnose im Median (min; max) bei 11 Monaten (4; 57), während trotzdem 92,9 % der Studienteilnehmenden eine Dauer des Ansprechens auf die vorherige Therapie  $\geq$  12 Monate aufwiesen.

Die Mehrheit der Personen wurde zu Studienbeginn (90,5 %), basierend auf der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2016, mit einer DLBCL „not otherwise specified“ (NOS) kategorisiert.

*Tabelle 18: Charakterisierung für den nicht-vergleichenden Studienarm G der GO29365-Studie (Datenschnitt: 15. März 2019)*

| <b>GO29365 (Studienarm G)</b>  | <b>Pola+BR<br/>(N = 42)</b> |
|--|-----------------------------|
| <b>Soziodemographische Angaben der Studienpopulation zu Baseline</b> |                             |
| <i>Alter (Jahre)</i>   |                             |
| MW (SD)  | 65,7 (13,9)                 |
| Median (min; max)  | 68 (27; 94)                 |
| <i>Altersgruppen, n (%)</i>  |                             |
| < 65 Jahre   | 15 (35,7)                   |
| $\geq$ 65 Jahre  | 27 (64,3)                   |
| <i>Geschlecht, n (%)</i>   |                             |
| Männlich   | 25 (59,5)                   |
| Weiblich   | 17 (40,5)                   |
| <i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>                                     |                             |
| Kaukasisch/weiß  | 33 (78,6)                   |
| Asiatisch  | 1 (2,4)                     |
| Unbekannt / andere / nicht verfügbar                                 | 8 (19)                      |
| <i>Ethnizität, n (%)</i>   |                             |
| Hispanisch oder Latino   | 1 (2,4)                     |
| Nicht-Hispanisch oder Latino   | 35 (83,3)                   |
| Keine Angabe   | 5 (11,9)                    |
| Unbekannt  | 1 (2,4)                     |

| <b>GO29365 (Studienarm G)</b>                                       | <b>Pola+BR<br/>(N = 42)</b> |
|---|-----------------------------|
| <b>krankheitsbezogene Angaben der Studienpopulation zu Baseline</b> |                             |
| <i>WHO 2016 DLBCL-Status (Histogenix)<sup>1)</sup>, n (%)</i>       |                             |
| DLBCL, NOS: ABC   | 21 (50)                     |
| DLBCL, NOS: GCB   | 15 (35,7)                   |
| DLBCL, NOS  | 2 (4,8)                     |
| DLBCL + EBV, NOS  | 2 (4,8) <sup>2)</sup>       |
| DLBCL, High-Grade with Rearrangements                               | 2 (4,8) <sup>2)</sup>       |
| <i>Erstdiagnose, n (%)</i>  |                             |
| DLBCL   | 40 (95,2)                   |
| Unbekannt   | 2 (4,8)                     |
| <i>Zeit seit der Erstdiagnose (Monate)</i>                          |                             |
| MW (SD)   | 15,7 (12,1)                 |
| Median (min; max)   | 11 (4; 57)                  |
| <i>Diagnose bei Studieneinschluss, n (%)</i>                        |                             |
| DLBCL   | 40 (95,2)                   |
| Unbekannt   | 2 (4,8)                     |
| <i>Zeit seit der Diagnose bei Studieneinschluss (Monate)</i>        |                             |
| MW (SD)   | 1,6 (1,9)                   |
| Median (min; max)   | 1,1 (0; 12)                 |
| <i>Ann Arbor Stadium bei Erstdiagnose, n (%)</i>                    |                             |
| 1   | 3 (7,1)                     |
| 2   | 10 (23,8)                   |
| 3   | 8 (19)                      |
| 4   | 19 (45,2)                   |
| Unbekannt   | 2 (4,8)                     |
| <i>Ann Arbor Stadium bei Studieneinschluss, n (%)</i>               |                             |
| 1   | 4 (9,5)                     |
| 2   | 7 (16,7)                    |
| 3   | 7 (16,7)                    |
| 4   | 24 (57,1)                   |
| <i>Extranodale Beteiligung bei Studieneinschluss, n (%)</i>         |                             |
| Ja  | 24 (57,1)                   |
| Nein  | 18 (42,9)                   |
| <i>IPI bei Studieneinschluss<sup>3)</sup>, n (%)</i>                |                             |
| 0–1   | 7 (16,7)                    |
| 2   | 12 (28,6)                   |
| 3   | 14 (33,3)                   |
| 4–5   | 9 (21,4)                    |
| <i>ECOG-PS zu Baseline, n (%)</i>                                   |                             |
| 0   | 12 (28,6)                   |
| 1   | 27 (64,3)                   |
| 2   | 3 (7,1)                     |
| <i>Bulky-Erkrankung (&lt; 7,5 cm) zu Baseline, n (%)</i>            |                             |
| Ja  | 11 (26,2)                   |
| Nein  | 31 (73,8)                   |

| <b>GO29365 (Studienarm G)</b>   | <b>Pola+BR<br/>(N = 42)</b> |
|---|-----------------------------|
| <i>Primärer Grund für die Nicht-Eignung einer SCT, n (%)</i>                          |                             |
| Alter   | 17 (40,5)                   |
| R/R nach SCT  | 6 (14,3)                    |
| Unzureichende Reaktion/Response auf Salvage-Therapie                                  | 15 (35,7)                   |
| Performancestatus   | 3 (7,1)                     |
| Sonstige  | 1 (2,4)                     |
| <i>Vorherige Anti-Lymphom-Behandlung nach Linien, n (%)</i>                           |                             |
| 1   | 15 (35,7)                   |
| 2   | 12 (28,6)                   |
| ≥ 3   | 15 (35,7)                   |
| MW (SD)   | 2,3 (1,4)                   |
| Median (min; max)   | 2 (1; 7)                    |
| <i>Zeit seit der letzten Anti-Lymphom-Behandlung<sup>4)</sup> (Tage)</i>              |                             |
| MW (SD)   | 149,3 (230,1)               |
| Median (min; max)   | 69 (16; 1345)               |
| <i>Refraktär auf die letzte vorherige Anti-Lymphom-Behandlung<sup>5)</sup>, n (%)</i> |                             |
| Ja  | 38 (90,5)                   |
| Nein  | 4 (9,5)                     |
| <i>Vorherige Anti-CD20-Medikamente, n (%)</i>   |                             |
| Ja  | 42 (100)                    |
| Nein  | 0                           |
| <i>Refraktär auf die letzte Anti-CD20-Gabe<sup>6)</sup>, n (%)</i>                    |                             |
| Ja  | 33 (78,6)                   |
| Nein  | 9 (21,4)                    |
| <i>Vorherige Gabe von Bendamustin, n (%)</i>  |                             |
| Ja  | 42 (100)                    |
| Nein  | 0                           |
| <i>Vorherige Knochenmarktransplantation, n (%)</i>                                    |                             |
| Ja  | 6 (14,3)                    |
| Nein  | 36 (85,7)                   |
| <i>Vorherige Operationen, n (%)</i>   |                             |
| Ja  | 9 (21,4)                    |
| Nein  | 33 (78,6)                   |
| <i>Vorherige Bestrahlung, n (%)</i>   |                             |
| Ja  | 9 (21,4)                    |
| Nein  | 33 (78,6)                   |
| <i>Dauer des Ansprechens auf vorherige Therapie<sup>7)</sup>, n (%)</i>               |                             |
| ≤ 12 Monate   | 3 (7,1)                     |
| ≥ 12 Monate   | 39 (92,9)                   |
| <i>Krankengeschichte einer peripheren Neuropathie, n (%)</i>                          |                             |
| n   |                             |
| Sensorik und Motorik  | k. A. <sup>8)</sup>         |
| Ausschließlich Sensorik   |                             |
| Ausschließlich Motorik  |                             |
| Nicht bestimmbar  |                             |

| GO29365 (Studienarm G)   | Pola+BR<br>(N = 42) |
|--|---------------------|
| <i>Status quo der vorherigen peripheren Neuropathie, n (%)</i><br>n<br>Fortlaufend mit Behandlung<br>Fortlaufend ohne Behandlung<br>Aufgehoben/aufgelöst | k. A. <sup>8)</sup> |

<sup>1)</sup> Der DLBCL-Status wurde mittels Pathologieberichten und Gewebeproben durch das Zentrallabor (HistoGeneX) überprüft und bestätigt. Die Diagnose bei Studienbeginn wurde in Fällen, in denen eine Biopsie nicht durchgeführt wurde oder nicht aussagekräftig war, als unbekannt festgehalten.

<sup>2)</sup> Definiert als follikuläres Lymphom (n = 1) und Burkitt-Lymphom (n = 1) in der randomisierten Pola-BR-Kohorte.

<sup>3)</sup> Der Internationale Prognostische Index (IPI) ist ein klinisches Scoring-System, wobei bei Zutreffen der folgenden Aussagen ein Punkt vergeben wird: Alter > 60 Jahre, Stadium III oder IV der Ann-Arbor-Klassifikation, mehr als ein extranodaler Herd, schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index  $\leq$  60 % bzw. ECOG-Score  $\geq$  2) und erhöhte LDH-Konzentration im Serum.

<sup>4)</sup> Definiert als Zeit vom Enddatum der letzten Anti-Lymphom-Therapie bis zum Datum der ersten Dosis.

<sup>5)</sup> Definiert als kein Ansprechen oder Fortschreiten oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach dem Enddatum der letzten Anti-Lymphom-Therapie.

<sup>6)</sup> Definiert als kein Ansprechen oder Fortschreiten oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach dem Enddatum der letzten Anti-Lymphom-Therapie bei Personen, deren letzte frühere Therapie Anti-CD20 enthielt.

<sup>7)</sup> Stratifizierungsvariable

<sup>8)</sup> Die periphere Neuropathie wurde als potentielles Risiko/Nebenwirkung mit Polatuzumab Vedotin gesehen, weshalb spezifische Informationen über die Vorgeschichte und den Status der peripheren Neuropathie für jede Person bei Studieneintritt gesammelt wurden. Diese Angaben liegen für den Studienarm G nicht vor.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### Begleiterkrankungen zum Studieneinschluss

Zum Datenschnitt 15. März 2019 liegen keine Angaben zu den Begleiterkrankungen für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der GO29365-Studie vor.

### Begleitmedikationen während der Studie

Für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der GO29365-Studie liegen keine weiteren Daten zu den Begleitmedikationen vor, außer den nachfolgend genannten: Bezogen auf die Sicherheitspopulation (n = 42) erhielten 13 von 42 Personen (31 %) eine Bluttransfusion aufgrund einer Anämie und 5 von 42 Personen (11,9 %) eine Thrombozytenkonzentrattransfusion aufgrund einer Thrombozytopenie. Eine prophylaktische Therapie mit einem Granulozyten-stimulierenden Faktor (G-CSF) erhielten alle Studienteilnehmenden (100 %). Es bleibt unklar, ob jeder Studienteilnehmende zu jedem Zyklus eine prophylaktische Therapie erhalten hat.

### **Vergleich der soziodemographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen den Studienpopulationen (Studienarm C [Pola+BR] vs. Studienarm G [Pola+BR])**

Bei dem Vergleich beider Studienpopulationen zeigte sich, dass diese sich in folgenden Punkten ähnelten. So waren die Personen im gleichen Alter, überwiegend männlich und mehrheitlich älter als 65 Jahre. Zudem hatten die Studienteilnehmenden größtenteils einen ECOG-PS 0–1 und keine Bulky-Erkrankung und wiesen mehrheitlich zu Studieneinschluss ein Ann-Arbor-Stadium von 3–4 und einen IPI von 3–5 auf. Zudem erhielten beide Studienpopulationen im Median (min; max) insgesamt 2 (1; 7) vorherige Anti-Lymphom-Behandlungen.

Jedoch zeigen sich auch Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen. So liegt die mediane Zeit (min; max) seit der Erstdiagnose im Studienarm C bei 20,4 Monaten (4; 392) und im Studienarm G bei 11 Monaten (4; 57). Zudem wiesen auch mehr Personen im Studienarm C einen ECOG-PS von 2 als im Studienarm G auf (3/42 Personen [7 %] vs. 6/40 Personen [15 %]). Darüber

hinaus unterschied sich die mediane Zeit (min; max) seit der letzten Anti-Lymphom-Behandlung zwischen den Studienpopulationen (Studienarm G: 69 Tage (16; 1345) vs. Studienarm C: 131 Tage (17; 11744)). Während im Studienarm G alle Personen (100 %) zuvor Bendamustin erhalten hatten, war es im Studienarm C nur eine Person (2,5 %). Auch die Dauer des Ansprechens auf die vorherige Therapie unterschied sich deutlich zwischen den Studienpopulationen: Während die Dauer  $\leq 12$  Monate im Studienarm C 80 % der Personen betraf, waren dies im Studienarm G lediglich 7,1 % der Personen.

Mit der vierten Änderung des Studienprotokolls (Version 5, 16.11.2017) wurde festgelegt, dass alle Personen in der Studie GO29365 einen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) als Primärprophylaxe, aufgrund des mit Bendamustin verbundenen Infektionsrisikos und des potentiellen zusätzlichen Risikos von Polatuzumab Vedotin, erhalten sollten. Es zeigt sich anhand der Studienunterlagen, dass nicht alle Studienteilnehmenden einen G-CSF in den Studienarmen C und D erhielten: Eine Therapie mit mindestens einer Gabe des Granulozyten-stimulierenden Faktors (G-CSF) je Behandlungszyklus erhielten im Studienarm C (Pola+BR) 40,6 % bis 66,7 % und im Studienarm D (BR) 33,3 % bis 57,1 %. Gemäß den Angaben in den Ergebnistabellen der Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob hier ebenfalls Personen berücksichtigt wurden, die eine G-CSF als Nicht-Prophylaxe erhielten. Somit bleibt unklar, wie viele Personen tatsächlich einen G-CSF als Primärprophylaxe bekamen. Eine prophylaktische Therapie mit einem Granulozyten-stimulierenden Faktor (G-CSF) erhielten alle Studienteilnehmenden (100 %). Es bleibt unklar, ob jeder Studienteilnehmende zu jedem Zyklus eine prophylaktische Therapie erhalten hat.

### 3.1 Mortalität

#### Vergleich der Studienarme C und D (Datenschnitt: 30. April 2018 und 11. Oktober 2018)

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) zum Datenschnitt 30. April 2018 und 11. Oktober 2018 sind in Tabelle 19 dargestellt und beziehen sich auf die ITT-Population (n = 80).

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (30. April 2018) waren insgesamt 51 von 80 Personen (63,8 %) verstorben: das betraf in der Pola-BR-Gruppe 23 Personen (57,5 %) und in der BR-Gruppe 28 Personen (70 %). Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,4 Monate (95%-KI: 9,0; n. b.) in der Pola+BR-Gruppe und war damit in etwa im Median 7,7 Monate länger als in der BR-Gruppe (4,7 Monate; 95%-KI: 3,7; 8,3). Die Haupttodesursache in beiden Armen war das Fortschreiten der Krankheit: BR-Arm (17/28 [60,7 %]) und Pola-BR-Arm (14/23 [60,9 %]). Mittels stratifizierter Analyse nach Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie ( $\leq 12$  vs.  $> 12$  Monate) zeigte sich eine Reduzierung der Sterberate um 58 % zugunsten der Pola+BR-Gruppe (stratifizierte HR: 0,42; 95%-KI 0,24, 0,75;  $p = 0,0023$ ). Die Ergebnisse werden zum zweiten Datenschnitt bestätigt (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Gesamtüberleben für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt 30.04.2018 und 11.10.2018)

| Studie GO29365<br>(Studienarm C vs. D)                                 | Datenschnitt<br>30.04.2018  |                   | Datenschnitt<br>11.10.2018  |                   |
|--|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
|  | Pola+BR<br>N = 40           | BR<br>N = 40      | Pola+BR<br>N = 40           | BR<br>N = 40      |
| Tod, n (%)   | 23 (57,5)                   | 28 (70,0)         | 24 (60,0)                   | 28 (70)           |
| Zensurierungen <sup>1)</sup> , n (%)                                   | 17 (42,5)                   | 12 (30,0)         | 16 (40)                     | 12 (30)           |
| Medianes Überleben (Monate)<br>[95%-KI]                                | 12,4<br>[9,0; n. b.]        | 4,7<br>[3,7; 8,3] | 12,4<br>[9,0; 28,0]         | 4,7<br>[3,7; 8,3] |
| Stratifizierte HR [95%-KI] <sup>2)</sup><br>p-Wert <sup>2)</sup>       | 0,42 [0,24; 0,75]<br>0,0023 |                   | 0,40 [0,23; 0,70]<br>0,0011 |                   |
| Nicht-stratifizierte HR [95%-KI] <sup>3)</sup><br>p-Wert <sup>3)</sup> | 0,42 [0,24; 0,74]<br>0,0019 |                   | k. A. <sup>4)</sup>         |                   |

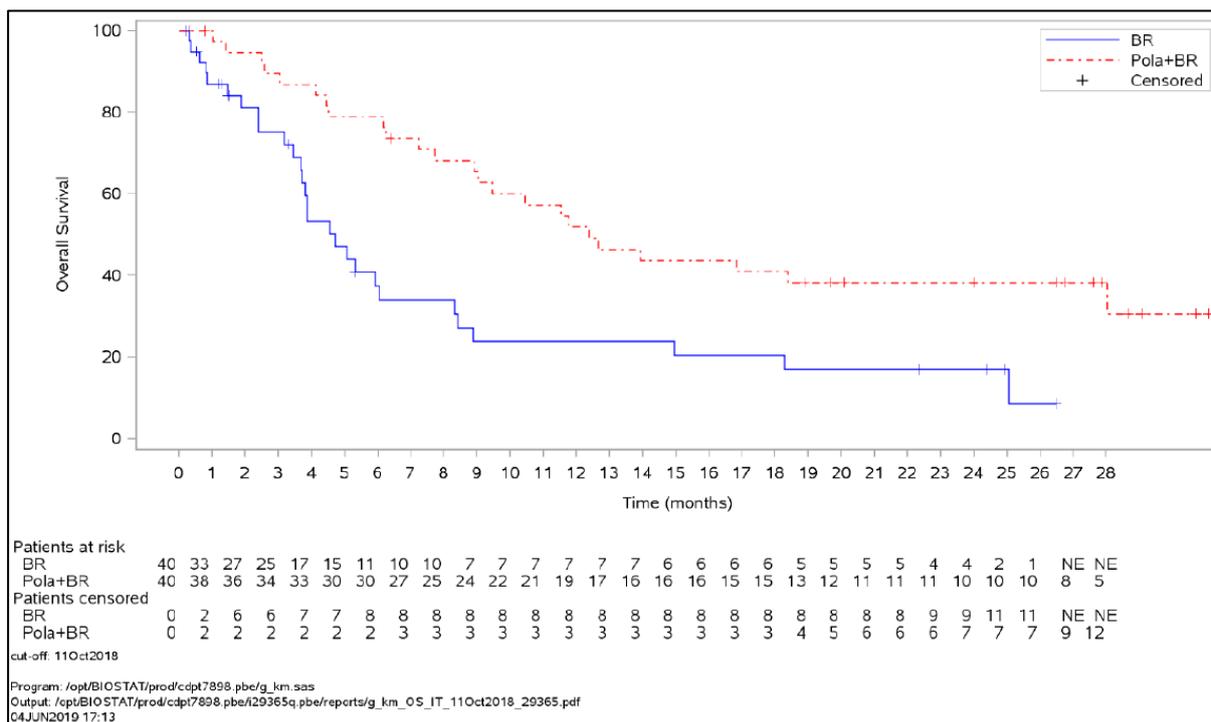
<sup>1)</sup> Personen, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben zu Zensierungsgründen.

<sup>2)</sup> Stratifizierungsfaktor: Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie:  $\leq 12$  vs.  $> 12$  Monate; stratifizierte Analyse mittels Log-Rank-Test.

<sup>3)</sup> Analyse ohne Stratifizierungsfaktor mittels Log-Rank-Test. Diese Analyse war nicht präspezifiziert, wird hier als Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

<sup>4)</sup> Es bleibt unklar, weshalb zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 keine Daten für die nicht-stratifizierte Post-hoc-Analyse vorliegen.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; HR: Hazard Ratio; KM: Kaplan Meier; ITT: alle eingeschlossenen Personen



**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [5]

### Sensitivitätsanalysen

Die post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalyse mittels multiplem Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Faktoren Ann-Arbor-Stadium sowie ECOG-PS, Bulky-Erkrankung und IPI zu Baseline bestätigen das Ergebnis der primären Analyse zum Gesamtüberleben:

- Adjustiert nach Ann-Arbor-Stadium (III/IV vs. I/II) sowie ECOG-PS ( $\geq 2$  vs.  $< 2$ ), Bulky-Erkrankung (ja vs. nein): HR 0,43; 95%-KI 0,24, 0,78;  $p < 0,005$
- Adjustiert nach IPI-Status ( $\geq 3$  vs.  $< 3$ ): HR 0,46; 95%-KI 0,26, 0,82;  $p = 0,008$

Jedoch kann die Ergebnissicherheit der post hoc durchgeführten Analyse nicht abschließend beurteilt werden. Das liegt zum einen daran, dass der IPI-Status im Modell nicht mehr berücksichtigt und getrennt dargestellt wurde. Darüber hinaus ist fraglich, ob womöglich noch weitere Prognosefaktoren, wie das Alter, berücksichtigt werden müssten.

### Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben finden sich in Anhang 2 (Abbildung 14). So zeigen sich trotz fehlender Interaktionsterme und dazugehöriger p-Werte für die Testung auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen aus den lediglich graphisch dargestellten Daten keine deskriptiven Hinweise auf relevante Subgruppeneffekte.

### **Nicht-vergleichender Studienarm G (Datenschnitt: 15. März 2019)**

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren im Studienarm G (Pola+BR), der lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin, insgesamt 20 von 42 Personen (47,6 %) verstorben. Zensiert wurden demnach 22 von 42 Personen (52,4 %). Die Analyse der ITT-Population zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 9,1 Monaten (95%-KI 6,0, n. b.). Für den Studienarm G waren keine a priori definierten Sub- bzw. Sensitivitätsanalysen geplant und wurden im Studienbericht auch nicht post hoc durchgeführt.

## **3.2 Morbidität**

In der Studie wurde das komplette Ansprechen und der Neuropathiefragebogen (TINAS) als nicht valide eingeschätzt (siehe Kapitel 2.3.1.).

## **3.3 Lebensqualität**

In der Studie GO29365 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

## **3.4 Sicherheit**

### **Vergleich der Studienarme C und D (Datenschnitt: 11. Oktober 2018)**

Nachfolgend wird sich bei der Ergebnisdarstellung der Sicherheitsendpunkte auf den Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 (90-Day-Safety-Update, FDA) sowie die vom pU eingereichten Zusatzanalysen zu diesem Datenschnitt bezogen. Das liegt zum einen daran, dass zum Datenschnitt 30. April 2018 Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen beiden Studienarmen vorlagen und diesbezüglich keine beobachtungszeitadjustierten Effektschätzer mitgeliefert wurden: So lag die mediane (min; max) Behandlungsdauer, definiert als Datum der letzten Dosis der Studienmedikation minus Datum der ersten Dosis plus einen Tag, unter Pola+BR bei 3,2 Monaten (0,0; 5,9) und unter BR bei 1,4 Monaten (0,0; 4,4). Für den 11. Oktober 2018 liegen nur Angaben zur Behandlungsdauer im Studienarm D (BR) vor.

Für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurden zwar beobachtungszeitadjustierte Effektschätzer mitgeliefert, jedoch nur für eine selektive Auswahl an Sicherheitsendpunkten: SUE und UE von besonderem Interesse. Für alle anderen Sicherheitsendpunkte (UE und UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT) liegen nur für die gepoolte Studienpopulation (n = 45) aus den Studienarmen Pola+BR der Phase Ib (n = 6) und Phase II (n = 39) Daten vor. Eine Rationale für das Zusammenfassen und die Analyse der gepoolten Studienpopulationen fehlt.

Die Sicherheitspopulation bestand aus insgesamt 78 Personen (Pola+BR: 39 [97,5 %], BR: 39 [97,5 %]), die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. UE und SUE werden mit Studienbeginn und der Einnahme der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst. Über die 90 Tage hinaus wurden ausschließlich SUE und UE von besonderem Interesse erfasst.

Die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten sind in Tabelle 20 dargestellt. In den Studienarmen C und D traten UE jeglichen Grades bei allen Personen (100 %) im Pola+BR-Arm und nahezu allen Personen (97,4 %) im BR-Arm auf. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3–4 war numerisch höher bei Personen,

die Pola+BR erhielten (87,2 % vs. 71,8 %). Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 5 waren in etwa gleich verteilt zwischen den Studienarmen. Zum Datenschnitt 30. April 2018 wurde bei neun Personen im Studienarm Pola+BR (23,1 %) und bei 11 Personen im Studienarm BR (28,2 %) ein UE Grad 5 gemeldet. Jedoch wurde ein Todesfall im Studienarm BR nach Prüfung auf Krankheitsprogression zurückgeführt, weshalb diese Person für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 nicht mehr als UE, das zum Tod führte (UE CTCAE-Grad 5), berücksichtigt wurde (10/39 [25,6 %]). Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden statistisch signifikant häufiger im Studienarm Pola-BR (33,3 %) als im BR-Arm (12,8 %) beobachtet (HR 2,79, 95%-KI 0,98; 7,89,  $p = 0,0442$ ).

*Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und Studienarm D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.10.2018)*

| Personen mit mindestens einem ...  | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>1)2)</sup> |
|--|------------------------------|-------------------------|--|
| UE   | 39 (100)                     | 38 (97,4)               | 0,70 [0,43; 1,14], 0,1483                          |
| UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$ <sup>3)</sup>   | k. A.                        | k. A.                   | k. A.  |
| UE des NCI-CTCAE-Grades 3 <sup>4)</sup>  | 30 (76,9)                    | 27 (69,2)               | 0,83 [0,48; 1,43], 0,5037                          |
| UE des NCI-CTCAE-Grades 4 <sup>5)</sup>  | 22 (56,4)                    | 17 (43,6)               | 0,99 [0,52; 1,89], 0,9699                          |
| UE des NCI-CTCAE-Grades 3/4 <sup>6)</sup>  | 34 (87,2)                    | 28 (71,8)               | 0,94 [0,55; 1,59], 0,8096                          |
| UE des NCI-CTCAE-Grades 5 <sup>7)</sup>  | 9 (23,1)                     | 10 (25,6)               | 0,77 [0,29; 2,05], 0,6062                          |
| SUE  | 26 (66,7)                    | 24 (61,5)               | 0,62 [0,35; 1,11], 0,1021                          |
| UE, das zum Behandlungsabbruch führte <sup>8)</sup>  | 13 (33,3)                    | 5 (12,8)                | 2,79 [0,98; 7,89], 0,0442                          |
| UE, das zu einer Verzögerung oder Unterbrechung der Studienmedikation führte <sup>9)</sup> | k. A.                        | k. A.                   | k. A.  |
| UE, das zu einer Reduzierung der Studienmedikation führte <sup>9)</sup>                    | k. A.                        | k. A.                   | k. A.  |

<sup>1)</sup> Effektschätzer und p-Werte beziehen sich auf die Angaben im Dossier, Modul 4 und die vom pU eingereichten Zusatzanalysen.

<sup>2)</sup> Nach Angaben im Dossier, Modul 4 beziehen sich die p-Werte auf den Log-Rank-Test.

<sup>3)</sup> Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3, 4 und 5 separat dar. Es fehlen Angaben zu UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

<sup>4)</sup> Angaben aus dem Modul 4, Dossier: Die UE Grad 3, die bei den meisten mit Pola+BR behandelten Personen beobachtet wurden, waren Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie.

<sup>5)</sup> Die UE Grad 4, die bei den meisten mit Pola+BR behandelten Personen beobachtet wurden, waren Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie.

<sup>6)</sup> Angaben aus dem Modul 4, Dossier: Die UE Grad 3–4, die bei den meisten mit Pola+BR behandelten Personen beobachtet wurden, waren Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie.

<sup>7)</sup> Angaben aus dem Modul 4, Dossier: Zum Datenschnitt 30. April 2018 wurde bei neun Personen im Studienarm Pola+BR (23,1 %) und bei 11 Personen im Studienarm BR (28,2 %) ein UE Grad 5, d. h. ein UE mit tödlichem Ausgang, gemeldet. Jedoch wurde ein Todesfall im Studienarm BR nach Prüfung auf Krankheitsprogression zurückgeführt, weshalb diese Person für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 nicht mehr als UE, das zum Tod führte, berücksichtigt wurde. Im BR-Arm wurden folgende UE Grad 5 berichtet: Tod (unerklärter Tod ohne weitere Informationen, 1 Person), septischer Schock (1 Person), Pneumonie (1 Person), Schlaganfall (1 Person), Multiorganversagen (1 Person), Sepsis (2 Personen), Herzinsuffizienz (1 Person), zerebrale Blutung (1 Person), Leukenzephalopathie (1 Person). Die UE Grad 5 der beiden letztgenannten Personen traten nach Beginn einer Folgetherapie (NALT) auf.

<sup>8)</sup> Angaben aus dem Modul 4, Dossier: Am häufigsten wurde die Behandlung mit Pola+BR aufgrund von Zytopenien, hauptsächlich Thrombozytopenie und Neutropenie, abgebrochen.

<sup>9)</sup> In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben über die Gründe.

Abkürzungen: k. A. keine Angaben; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.



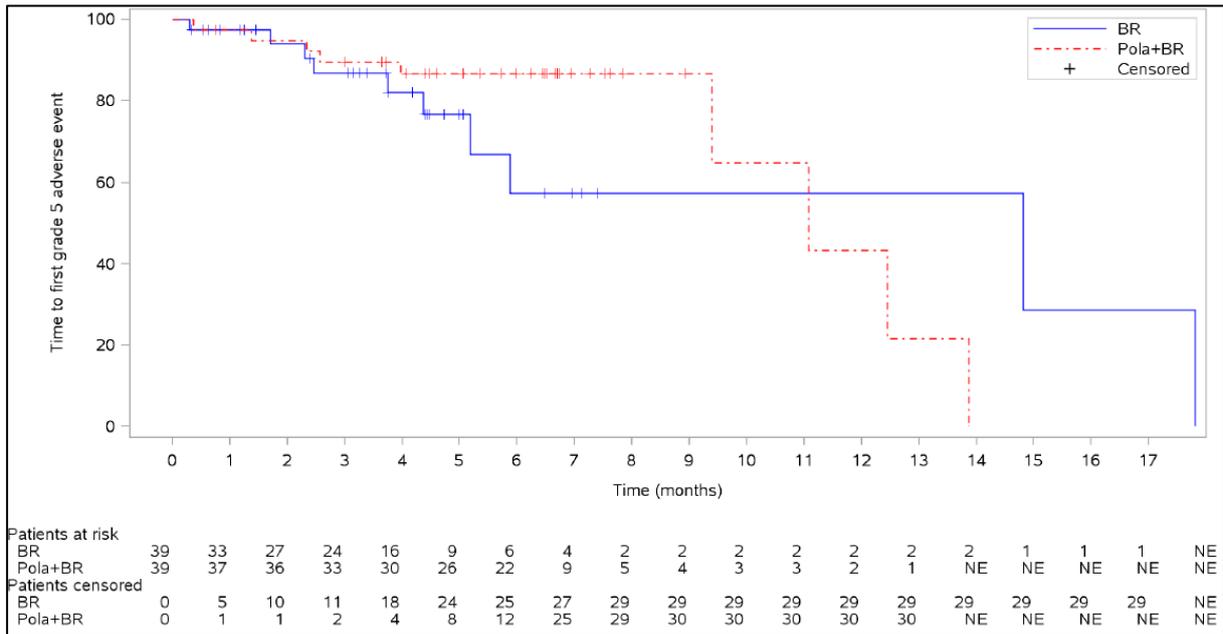


Abbildung 10: Ereigniszeitanalyse für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen des CTCAE-Grades 5 des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [10]

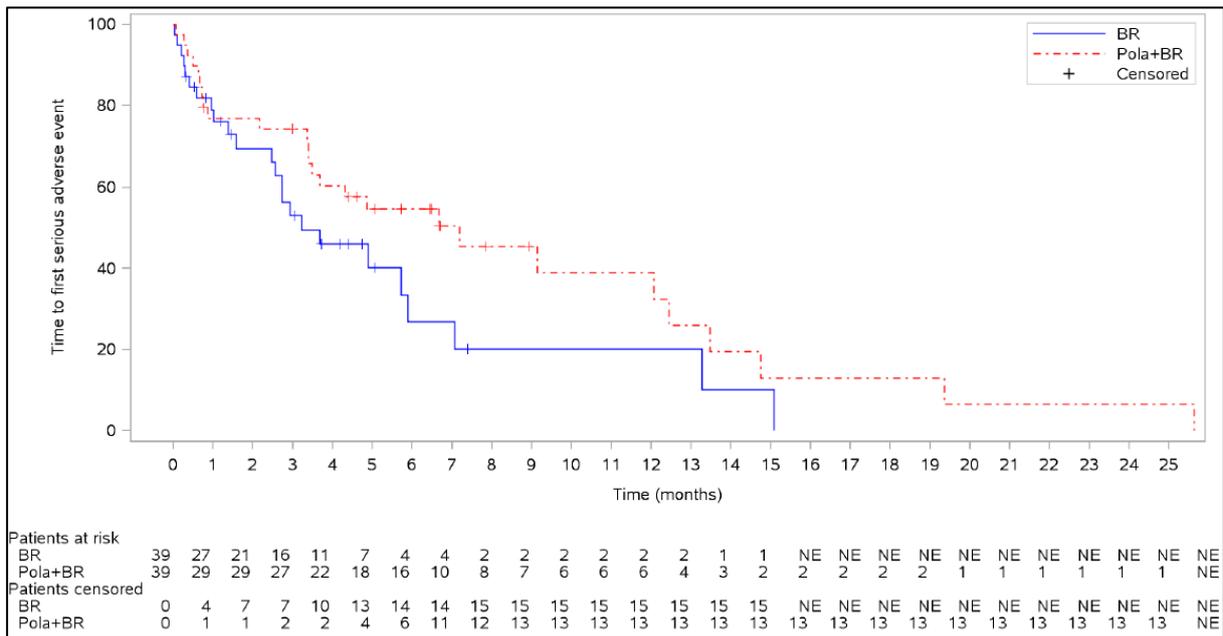


Abbildung 11: Ereigniszeitanalyse für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [10]

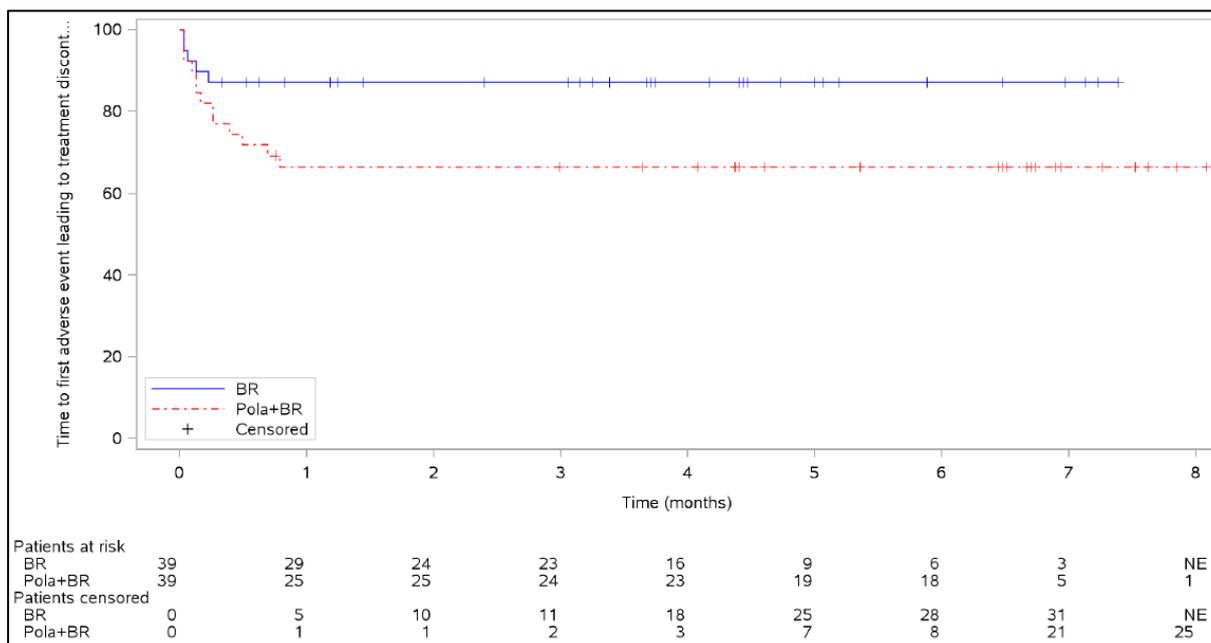


Abbildung 12: Ereigniszeitanalyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [10]

### Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms ( $\geq 10\%$ ) und unerwünschte Ereignisse des Schweregrades $\geq 3$ ( $\geq 5\%$ )

Wie oben bereits ausgeführt finden sich in den Studienunterlagen zu dem Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) keine Angaben (siehe Seite 59).

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 21 sind die SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der Studie GO29365 dargestellt. Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (HR: 0,39, 95%-KI 0,15; 1,01,  $p = 0,0447$ ). Aus den vom pU vorgelegten Daten geht nicht hervor, wie dieses Ergebnis zustande kommt. Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass in beiden Studienarmen gleich viele Personen bezüglich dieses SUE betroffen sind und gleich viele Personen zensiert wurden. Eine graphische Darstellung für die SUE anhand von Kaplan-Meier-Kurven liegt nicht vor.

Tabelle 21: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.10.2018)

| MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)2)</sup><br>Preferred Term <sup>1)2)</sup> | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup> |
|--|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                             | <b>12 (30,8)</b>             | <b>12 (30,8)</b>        | <b>0,39 [0,15; 1,01], 0,0447</b>  |
| Pneumonie  | 3 (7,7)                      | 3 (7,7)                 | 0,81 [0,16; 4,02]; 0,7958         |
| Sepsis   | 2 (5,1)                      | 2 (5,1)                 | 0,32 [0,03; 3,58], 0,3309         |

| MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)2)</sup><br>Preferred Term <sup>1)2)</sup> | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>        |
|--|------------------------------|-------------------------|--|
| <b>Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>                | <b>6 (15,4)</b>              | <b>5 (12,8)</b>         | <b>1,05 [0,29; 3,78], 0,9357</b>         |
| Febrile Neutropenie  | 4 (10,3)                     | 4 (10,3)                | 0,89 [0,20; 4,05], 0,8825                |
| Anämie   | 2 (5,1)                      | 1 (2,6)                 | 0,99 [0,08; 12,23], 0,9965               |
| Neutropenie  | 1 (2,6)                      | 2 (5,1)                 | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,1134             |
| Thrombozytopenie   | 2 (2,6)                      | 1 (2,6)                 | 0,84 [0,07; 10,32], 0,8882               |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>                            | <b>6 (15,4)</b>              | <b>5 (12,8)</b>         | <b>0,67 [0,19; 2,37], 0,5351</b>         |
| Blutung aus Zwölffingerdarmgeschwür  | 2 (5,1)                      | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,4250           |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>        | <b>4 (10,3)</b>              | <b>4 (10,3)</b>         | <b>0,73 [0,18; 3,00], 0,6643</b>         |
| Pyrexie  | 4 (10,3)                     | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,0550           |
| Multiorgan-Dysfunktionssyndrom   | 0                            | 2 (5,1)                 | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,0526             |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>          | <b>3 (7,7)</b>               | <b>2 (5,1)</b>          | <b>1,17 [0,19; 7,09], 0,8611</b>         |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                      | <b>2 (5,1)</b>               | <b>3 (7,7)</b>          | <b>0,51 [0,07; 3,74], 0,4974</b>         |
| <b>Untersuchungen</b>  | <b>2 (5,1)</b>               | <b>1 (2,6)</b>          | <b>&lt; 0,01 [0,00; n. a.], 0,2832</b>   |
| <b>Herzkrankungen</b>  | <b>1 (2,6)</b>               | <b>2 (5,1)</b>          | <b>0,99 [0,06; 15,78], 0,9927</b>        |
| <b>Vaskuläre Erkrankungen</b>  | <b>2 (5,1)</b>               | <b>0</b>                | <b>&gt; 999,99 [0,00; n. a.], 0,2453</b> |

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

<sup>2)</sup> Ein UE war definiert als jenes Ereignis, das mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert.

<sup>3)</sup> Effektschätzer und p-Werte beziehen sich auf die Angaben in den vom pU eingereichten Zusatzanalysen. Angaben über zugrunde gelegte Teststatistiken fehlen.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

In Tabelle 22 sind die UE von besonderem Interesse (AESI) sowie vom pU ausgewählte UE für den Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 dargestellt. Für die präspezifizierten UE gemäß Tabelle 7 finden sich keine Ergebnisse in den Studienunterlagen:

- Knochenmarkstoxizität,
- Reaktivierung von Hepatitis B,
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie,
- Schwere mukokutane Reaktionen,
- Hautreaktionen,
- Darmverschluss oder Perforation,
- Langfristige Stammzellen-Toxizität,
- Extravasation von Bendamustin und
- Transfusions-assoziierte Graft-versus-Host-Krankheit.

Ob die oben genannten UE gegebenenfalls im Kontext anderer UE erfasst wurden, lässt sich anhand der Studienunterlagen nicht abschließend beurteilen.

Darüber hinaus wurden weitere ausgewählte UE post hoc analysiert. Diese finden sich ebenfalls in Tabelle 22 und sind gekennzeichnet. Es kann abschließend nicht beurteilt werden, warum diese nicht als AESI oder ausgewählte UE präspezifiziert, aber als solche dargestellt wurden.

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).

Unter Pola+BR wurden keine kardialen Arrhythmien berichtet, während es unter der Therapie mit BR bei 12,8 % der Personen zu solchen Ereignissen kam (HR < 0,01, 95%-KI 0,00; NE, p = 0,0137).

Angaben für die mediane Zeit bis zum Auftreten von potentiellen und identifizierten Risiken liegen für den Vergleich der Studienarme C und D nicht vor.

*Tabelle 22: (Prä-)spezifizierte UE von besonderem Interesse für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.10.2018)*

| <b>AESI</b>  | <b>Pola+BR<br/>(N = 39)<br/>n (%)</b> | <b>BR<br/>(N = 39)<br/>n (%)</b> | <b>HR [95%-KI]; p-Wert<sup>13)</sup></b> |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|--|
| Neutropenie inkl. febrile Neutropenie <sup>1)</sup>  | 25 (64,1)                             | 21 (53,8)                        | 0,95 [0,53; 1,74], 0,8797                |
| Periphere Neuropathie <sup>2)</sup>  | 17 (43,6)                             | 3 (7,7)                          | 5,52 [1,61; 18,86], 0,0022               |
| Infektionen <sup>3)</sup>  | 21 (53,8)                             | 20 (51,3)                        | 0,58 [0,30; 1,12], 0,0986                |
| Tumor-Lyse-Syndrom <sup>4)</sup>   | 0                                     | 0                                | n. b.                                    |
| Hepatische Toxizität (Hyperbilirubinämie, Transaminase-Erhöhung) <sup>5)</sup>                   | 7 (17,9)                              | 4 (10,3)                         | 1,21 [0,34; 4,33], 0,7666                |
| Genotoxizität/Karzinogenität (Myelodysplastisches Syndrom) <sup>6)</sup>                         | 1 (2,6)                               | 2 (5,1)                          | 0,18 [0,02; 2,01], 0,1184                |
| Infusionsbedingte Reaktionen <sup>7)</sup>   | 13 (33,3)                             | 9 (23,1)                         | 1,31 [0,55; 3,10], 0,5455                |
| Hyperglykämie <sup>8)</sup>  | 1 (2,6)                               | 1 (2,6)                          | 0,99 [0,06; 15,78], 0,9927               |
| Gastrointestinale Toxizität (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie) <sup>9)</sup> | 32 (82,1)                             | 26 (66,7)                        | 1,10 [0,65; 1,86], 0,7258                |
| Kardiale Toxizität und Arrhythmien <sup>10)</sup>  | 0                                     | 5 (12,8)                         | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,0137             |
| Arzneimittelinteraktionen  | 0                                     | 0                                | n. b.                                    |
| Immunogenität (Antikörper) <sup>11)</sup>  | k. A.                                 | k. A.                            | k. A.                                    |
| Reproduktionstoxizität   | 0                                     | 0                                | n. b.                                    |
| Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Erregers durch das Studienmedikament                  | 0                                     | 0                                | n. b.                                    |
| Fatigue und Asthenie <sup>12)</sup>  | 18 (46,2)                             | 19 (48,7)                        | 0,71 [0,37; 1,36], 0,2944                |
| Anämie <sup>12)</sup>  | 21 (53,8)                             | 10 (25,6)                        | 1,81 [0,85; 3,86], 0,1203                |
| Thrombozytopenie <sup>12)</sup>  | 20 (51,3)                             | 13 (33,3)                        | 1,31 [0,65; 2,64], 0,4524                |
| Renale Toxizität <sup>12)</sup>  | 4 (10,3)                              | 5 (12,8)                         | 0,44 [0,10; 1,87], 0,2543                |

| AESI   | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>13)</sup> |
|--|------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung) <sup>12)</sup> | 2 (5,1)                      | 1 (2,6)                 | 1,50 [0,14; 16,51], 0,7401         |
| Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz <sup>12)</sup>             | 6 (15,4)                     | 1 (2,6)                 | 5,17 [0,62; 43,13], 0,0903         |
| Alopezie <sup>12)</sup>  | 0                            | 1 (2,6)                 | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,2980       |
| Augentoxizität <sup>12)</sup>  | 0                            | 1 (2,6)                 | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,3046       |
| Geschmacksstörungen <sup>12)</sup>                                   | 1 (2,6)                      | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,5154     |

<sup>1)</sup> SMQ Hämatopoetische Leukopenie [narrow].

<sup>2)</sup> SMQ Periphere Neuropathie [wide].

<sup>3)</sup> System Organ Class (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

<sup>4)</sup> Single PT Tumor-Lyse-Syndrom. Wurde sowohl als AESI sowie als ausgewähltes UE, was im Zusammenhang mit der Therapie steht, präspezifiziert.

<sup>5)</sup> SMQ Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen – nur schwere Ereignisse, SMQ Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome [wide], SMQ Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs [wide] und SMQ Leberbezogene Gerinnungs- und Blutungsstörungen [wide].

<sup>6)</sup> SMQ Malignome [narrow] und SMQ Myelodysplastisches Syndrom [narrow]. Wurden als sekundäre maligne Erkrankung unter den AESI gelistet.

<sup>7)</sup> Alle UE, bei denen der Untersucher vermutet, dass sie entweder durch Polatuzumab Vedotin oder Bendamustin oder Rituximab oder Obinutuzumab verursacht wurden und während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach Ende der Infusion aufgetreten sind.

<sup>8)</sup> SMQ Hyperglykämie / neu auftretender Diabetes mellitus.

<sup>9)</sup> SOC Gastrointestinale Erkrankungen. In den Studienunterlagen zu Studienarm G wurde ausschließlich der PT Diarrhoe als Risiko genannt. Unklar ist, ob auch alle anderen PT, die unter den SOC Gastrointestinale Erkrankungen fallen, hier mitberücksichtigt wurden.

<sup>10)</sup> SMQ Herzrhythmie (inkl. Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) [narrow].

<sup>11)</sup> Diese potentiellen und identifizierten Risiken wurden in der Studie GO29365 präspezifiziert. Eine Darstellung dieser AESI findet sich nicht in den Studienunterlagen zu Studienarm G. Es ist unklar, ob diese nicht erfasst wurden oder nicht aufgetreten sind.

<sup>12)</sup> Waren nicht im Studienprotokoll präspezifiziert.

<sup>13)</sup> Effektschätzer und p-Werte beziehen sich auf die Angaben in den vom pU eingereichten Zusatzanalysen. Angaben über zugrunde gelegte Teststatistiken fehlen.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardised MedDRA Query; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Obere Grenze des Normalwertes.

### Nicht-vergleichender Studienarm G (Datenschnitt: 15. März 2019)

Die Sicherheitspopulation für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der Studie GO29365 bestand aus insgesamt 42 Personen (100 %), die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben.

UE und SUE werden mit Studienbeginn und der Einnahme der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst. Über die 90 Tage hinaus wurden ausschließlich SUE und UE von besonderem Interesse erfasst. Die Häufigkeiten für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen sind in Tabelle 23 zusammengefasst und in Tabelle 24 nach MedDRA SOC und PT aufgelistet.

Die geplante Behandlung von Personen mit R/R DLBCL, denen Pola+BR verabreicht wurde, bestand aus 6 x 21-Tage-Zyklen, in denen insgesamt 6 Dosen Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg), 12 Dosen Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>) und 6 Dosen Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) verabreicht wurden. Zum Datenschnitt 15. März 2019 hatten alle Personen im Studienarm G die geplante Behandlung abgeschlossen oder abgebrochen. Im Median (min; max) erhielten die Studienteilnehmenden 4 Zyklen (1; 6) Pola+BR und wurden im Median (min; max) 2,1 Monate (0; 5) behandelt. Die

mediane Dosisintensität, bereinigt um Dosisänderungen und -Verzögerungen, betrug für alle Behandlungskomponenten nahezu 100 %. Die mediane Nachbeobachtungszeit (95%-KI) zum vorliegenden Datenschnitt lag bei 8,4 Monaten (7,0; 10,2).

Insgesamt traten bei allen 42 Patientinnen und Patienten mindestens ein UE (100 %) und bei 26 Personen (61,9 %) mindestens ein SUE auf.

*Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019)*

| Personen mit mindestens einem ...   | Pola+BR<br>(N = 42)<br>n (%) |
|---|------------------------------|
| UE  | 42 (100)                     |
| UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$ <sup>1)</sup>  | k. A.                        |
| UE des NCI-CTCAE-Grades 3   | 13 (31)                      |
| UE des NCI-CTCAE-Grades 4   | 18 (42,9)                    |
| UE des NCI-CTCAE-Grades 5 <sup>2)</sup>   | 2 (4,8)                      |
| SUE   | 26 (61,9)                    |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte<br>Polatuzumab Vedotin <sup>3)</sup>                             | 7 (16,7)<br>7 (16,7)         |
| UE, das zu einer Verzögerung oder Unterbrechung der Studienmedikation führte<br>Polatuzumab Vedotin <sup>4)</sup> | 19 (45,2)<br>14 (33,3)       |
| UE, das zu einer Reduzierung der Studienmedikation führte<br>Polatuzumab Vedotin                                  | 5 (11,9)<br>0                |

<sup>1)</sup> Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3, 4 und 5 separat dar. Es fehlen Angaben zu UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

<sup>2)</sup> UE, welche zum Tod führten, waren in beiden Fällen auf eine Sepsis (UE CTCAE-Grad 5) zurückzuführen.

<sup>3)</sup> Das häufigste UE ( $\geq 5$  %), welches zu einem Abbruch der Studienmedikation mit Polatuzumab Vedotin führte, war eine Thrombozytopenie (3 Personen [7,1 %]).

<sup>4)</sup> Das häufigste UE ( $\geq 5$  %), welches zu einer Verzögerung oder Unterbrechung der Studienmedikation mit Polatuzumab Vedotin führte, war Neutropenie (4 Personen [9,5 %]) und Neutrophilenzahl verringert (3 Personen [7,1 %]).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse); (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

#### Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms ( $\geq 10$ %)

In Tabelle 24 sind die UE mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der Studie GO29365 dargestellt. Insgesamt trat bei allen 42 Patientinnen und Patienten mindestens ein UE auf (100 %). Am häufigsten (mehr als 50 %) traten Erkrankungen folgender Systemorganklassen (nach MedDRA) auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (76,2 % [32/42 Personen]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (69,0 % [29/42 Personen]), Untersuchungen (64,3 % [27/42 Personen]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (61,9 % [26/42 Personen]) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems (jeweils 59,5 % [25/42 Personen]).

Tabelle 24: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019)

| MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup><br>Preferred Term <sup>1)</sup> | Pola+BR<br>(N = 42)<br>n (%) |
|--|------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>                        | <b>32 (76,2)</b>             |
| Übelkeit   | 18 (42,9)                    |
| Diarrhoe   | 14 (33,3)                    |
| Obstipation  | 10 (23,8)                    |
| Erbrechen  | 10 (23,8)                    |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>    | <b>29 (69)</b>               |
| Pyrexie  | 13 (31)                      |
| Fatigue  | 7 (16,7)                     |
| Asthenie   | 6 (14,3)                     |
| <b>Untersuchungen</b>  | <b>27 (64,3)</b>             |
| Neutrophilenzahl verringert  | 8 (19)                       |
| Gewichtsverlust  | 8 (19)                       |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht                                  | 5 (11,9)                     |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                           | <b>26 (61,9)</b>             |
| Verminderter Appetit   | 12 (28,6)                    |
| Hypomagnesiämie  | 7 (16,7)                     |
| Hypokaliämie   | 6 (14,3)                     |
| <b>Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>            | <b>25 (59,5)</b>             |
| Neutropenie  | 14 (33,3)                    |
| Anämie   | 9 (21,4)                     |
| Febrile Neutropenie  | 7 (16,4)                     |
| Thrombozytopenie   | 7 (16,4)                     |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                         | <b>25 (59,5)</b>             |
| Harnwegsinfektion  | 6 (14,3)                     |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                  | <b>19 (45,2)</b>             |
| Periphere Neuropathie  | 7 (16,7)                     |
| Kopfschmerzen  | 5 (11,9)                     |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>              | <b>12 (28,6)</b>             |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>        | <b>11 (26,2)</b>             |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>      | <b>11 (26,2)</b>             |
| Husten   | 7 (16,7)                     |

| <b>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup></b><br>Preferred Term <sup>1)</sup> | <b>Pola+BR</b><br><b>(N = 42)</b><br>n (%) |
|--|--|
| <b>Nieren- und Harnwegserkrankungen</b>                                      | <b>7 (16,7)</b>                            |
| <b>Vaskuläre Erkrankungen</b>  | <b>6 (14,3)</b>                            |
| Hypotonie  | 5 (11,9)                                   |

<sup>1)</sup> Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0. Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

#### Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades $\geq 3$ ( $\geq 5$ %)

In Tabelle 25 sind die UE des Schweregrades  $\geq 3$  mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der Studie GO29365 dargestellt. Insgesamt wiesen 33 von 42 Personen (78,6 %) ein UE CTCAE-Grad 3–4 auf und 2 von 42 Personen ein UE CTCAE-Grad 5.

*Tabelle 25: UE des Schweregrades  $\geq 3$  mit Inzidenz  $\geq 5$  % für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019)*

| <b>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup></b><br>Preferred Term <sup>1)</sup> | <b>Pola+BR</b><br><b>(N = 42)<sup>2)</sup></b><br>n (%) |
|--|---|
| <b>Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>                  | <b>17 (40,5)</b>  |
| Neutropenie  | 11 (26,2)   |
| Febrile Neutropenie  | 7 (16,4)  |
| Thrombozytopenie   | 6 (14,3)  |
| Anämie   | 3 (7,1)   |
| Leukopenie   | 3 (7,1)   |
| Lymphopenie  | 3 (7,1)   |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                               | <b>14 (33,3)</b>  |
| Sepsis <sup>3)</sup>   | 4 (9,5)   |
| <b>Untersuchungen</b>  | <b>12 (28,6)</b>  |
| Neutrophilenzahl verringert  | 7 (16,4)  |
| Lymphozytenzahl verringert   | 3 (7,1)   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>                              | <b>9 (21,4)</b>   |
| Diarrhoe   | 3 (7,1)   |
| Erbrechen  | 3 (7,1)   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                                 | <b>8 (19)</b>   |
| Dehydrierung   | 3 (7,1)   |
| Tumor-Lyse-Syndrom   | 3 (7,1)   |

| MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup><br>Preferred Term <sup>1)</sup> | Pola+BR<br>(N = 42) <sup>2)</sup><br>n (%) |
|--|--|
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>        | <b>3 (7,1)</b>                             |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                  | <b>3 (7,1)</b>                             |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>      | <b>3 (7,1)</b>                             |

<sup>1)</sup> Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.0. Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

<sup>2)</sup> Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3–4 und 5 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade  $\geq 3$  erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU.

<sup>3)</sup> Bei zwei Personen handelt es sich um UE des CTCAE-Grades 5 (Sepsis), welches zum Tod führte.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 26 sind die SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der Studie GO29365 dargestellt. Insgesamt wiesen 26 von 42 Personen (61,9 %) ein SUE auf.

Am häufigsten (mehr als 10 % der Studienteilnehmenden) traten Erkrankungen folgender Systemorganklassen (nach MedDRA) auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (38,1 % [16/42 Personen]), Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (jeweils 16,7 % [7/42 Personen]).

*Tabelle 26: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019)*

| MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup><br>Preferred Term <sup>1)</sup> | Pola+BR<br>(N = 42)<br>n (%) |
|--|------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                         | <b>16 (38,1)</b>             |
| Sepsis <sup>2)</sup>   | 4 (9,5)                      |
| <b>Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>            | <b>7 (16,7)</b>              |
| Febrile Neutropenie  | 7 (16,7)                     |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>                        | <b>7 (16,7)</b>              |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>    | <b>4 (9,5)</b>               |
| Pyrexie  | 3 (7,1)                      |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                           | <b>3 (7,1)</b>               |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>        | <b>3 (7,1)</b>               |

<sup>1)</sup> Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0. Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.

<sup>2)</sup> Bei zwei Personen handelt es sich um UE des CTCAE-Grades 5 (Sepsis), welches zum Tod führte.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

In Tabelle 27 sind die UE von besonderem Interesse (AESI) sowie vom pU ausgewählte UE für den Datenschnitt vom 15. März 2019 dargestellt. Analog zum randomisiert kontrollierten Vergleich

der Studienarme C und D finden sich ebenfalls für die o. g. präspezifizierten UE keine Angaben in den Studienunterlagen. Ob die oben genannten UE gegebenenfalls im Kontext anderer UE erfasst wurden, lässt sich anhand der Studienunterlagen nicht abschließend beurteilen. Darüber hinaus wurden weitere ausgewählte UE post hoc analysiert. Diese finden sich ebenfalls in Tabelle 27 und sind gekennzeichnet. Es kann abschließend nicht beurteilt werden, warum diese nicht als AESI oder ausgewählte UE präspezifiziert, aber als solche dargestellt wurden.

Am häufigsten wurden Neutropenien und Infektionen als UE berichtet (jeweils 25 von 42 Personen [59,5 %]). Insgesamt hatten 21 Personen (50 %) mit einer Neutropenie und 12 Personen (28,6 %) mit einer Infektion ein UE CTCAE-Grad 3–4. Bei 8 Personen (19 %) mit einer Neutropenie und 7 Personen (16,7 %) mit einer Infektion führten die aufgetretenen UE zu einer Dosisverzögerung oder -unterbrechung mit der Studienmedikation. Ausschließlich bei Studienteilnehmenden mit einer Infektion trat bei zwei Personen (4,8 %) ein UE CTCAE-Grad 5 (Sepsis) auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Neuropathie lag bei 0,82 Monaten und bis zum Auftreten einer Infektion bei 1,38 Monaten.

Die periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch), sowohl schwerwiegend als auch nicht schwerwiegend, wurde bei 11 Personen (26,2 %) berichtet. Die Mehrzahl der aufgetretenen peripheren Neuropathien wurden dabei einem CTCAE-Grad 1–2 zugeordnet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer peripheren Neuropathie, unabhängig davon ob zu Baseline eine periphere Neuropathie vorlag oder nicht, lag bei 2,14 Monaten.

Insgesamt wurden bei 12/42 Personen (28,6 %) hepatische Toxizitätsereignisse und bei 9/42 Personen (21,4 %) ein Anämie-Ereignis berichtet. Thrombozytopenieereignisse wurden bei 10/42 Personen (23,8 %) berichtet. Davon traten bei 8 Personen (19,0 %) Ereignisse mit CTCAE-Grad 3–4 auf. Fünf Personen (11,9 %) erhielten eine Thrombozytentransfusion.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer hepatischen Toxizität lag bei 0,49 Monaten, für Anämie bei 1,45 Monaten und für Thrombozytopenie bei 1,68 Monaten. Für die anderen UE liegen keine Daten zur medianen Zeit bis zum Auftreten vor.

*Tabelle 27: (Prä-)spezifizierte UE von besonderem Interesse für den nicht-vergleichenden Studienarm G in der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.03.2019)*

| <b>AESI</b>  | <b>Pola+BR<br/>(N = 39)<br/>n (%)</b> |
|--|---------------------------------------|
| Neutropenie inkl. febrile Neutropenie <sup>1)</sup>  | 25 (59,5)                             |
| Periphere Neuropathie <sup>2)</sup>  | 11 (26,2)                             |
| Infektionen <sup>3)</sup>  | 25 (59,5)                             |
| Tumor-Lyse-Syndrom <sup>4)</sup>   | 9 (28,1)                              |
| Hepatische Toxizität (Hyperbilirubinämie, Transaminase-Erhöhung) <sup>5)</sup>                   | 12 (28,6)                             |
| Genotoxizität/Karzinogenität (Myelodysplastisches Syndrom) <sup>6)</sup>                         | 3 (7,1)                               |
| Infusionsbedingte Reaktionen <sup>7)</sup>   | 12 (28,6)                             |
| Hyperglykämie <sup>8)</sup>  | 1 (2,4)                               |
| Gastrointestinale Toxizität (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Anorexie) <sup>9)</sup> | 14 (33,3)                             |
| Kardiale Toxizität und Arrhythmien <sup>10)</sup>  | 2 (4,8)                               |

| AESI  | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) |
|---|------------------------------|
| Arzneimittelinteraktionen   | k. A.                        |
| Immunogenität (Antikörper) <sup>11)</sup>                                       | k. A.                        |
| Reproduktionstoxizität  | k. A.                        |
| Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Erregers durch das Studienmedikament | k. A.                        |
| Fatigue und Asthenie <sup>12)</sup>   | k. A.                        |
| Anämie <sup>12)</sup>   | 9 (21,4)                     |
| Thrombozytopenie <sup>12)</sup>   | 10 (23,8)                    |
| Renale Toxizität <sup>12)</sup>   | 5 (11,9)                     |
| Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung) <sup>12)</sup>            | k. A.                        |
| Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz <sup>12)</sup>                        | k. A.                        |
| Alopezie <sup>12)</sup>   | k. A.                        |
| Augentoxizität <sup>12)</sup>   | k. A.                        |
| Geschmacksstörungen <sup>12)</sup>  | k. A.                        |

<sup>1)</sup> SMQ Hämatopoetische Leukopenie [narrow].

<sup>2)</sup> SMQ Periphere Neuropathie [wide].

<sup>3)</sup> System Organ Class (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

<sup>4)</sup> Single PT Tumor-Lyse-Syndrom. Wurde sowohl als AESI sowie als ausgewähltes UE, was im Zusammenhang mit der Therapie steht, präspezifiziert.

<sup>5)</sup> SMQ Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen – nur schwere Ereignisse, SMQ Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome [wide], SMQ Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs [wide] und SMQ Leberbezogene Gerinnungs- und Blutungsstörungen [wide].

<sup>6)</sup> SMQ Malignome [narrow] und SMQ Myelodysplastisches Syndrom [narrow]. Wurden als sekundäre maligne Erkrankung unter den AESI gelistet.

<sup>7)</sup> Alle UE, bei denen der Untersucher vermutet, dass sie entweder durch Polatuzumab Vedotin oder Bendamustin oder Rituximab oder Obinutuzumab verursacht wurden und während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach Ende der Infusion aufgetreten sind.

<sup>8)</sup> SMQ Hyperglykämie / neu auftretender Diabetes mellitus.

<sup>9)</sup> SOC Gastrointestinale Erkrankungen. In den Studienunterlagen zu Studienarm G wurde ausschließlich der PT Diarrhoe als Risiko genannt. Unklar ist, ob auch alle anderen PT, die unter den SOC Gastrointestinale Erkrankungen fallen, hier mitberücksichtigt wurden.

<sup>10)</sup> SMQ Herzrhythmie (inkl. Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) [narrow].

<sup>11)</sup> Diese ausgewählten UE wurden in der Studie GO29365 präspezifiziert. Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich nicht in den Studienunterlagen zu Studienarm G. Es ist unklar, ob diese nicht erfasst wurden oder nicht aufgetreten sind.

<sup>12)</sup> Waren nicht im Studienprotokoll präspezifiziert.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardised MedDRA Query; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Obere Grenze des Normalwertes.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Polatuzumab Vedotin

Polatuzumab Vedotin ist gemäß Fachinformation [12] zugelassen in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten und Patientinnen mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. Die empfohlene Dosis von Polatuzumab Vedotin (Pola) beträgt 1,8 mg/kg, angewendet als intravenöse Infusion alle 21 Tage, in Kombination (BR) mit Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>) und Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) über 6 Zyklen.

Polatuzumab Vedotin wurde am 3. Januar 2020 unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Als Bedingung der Zulassung wurde festgelegt, dass der pU die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit der Zulassungsstudie GO29365, einschließlich der primären Analyse von Arm H (n = 64) sowie einer gepoolten Analyse von Arm G (n = 42) und Arm H (n = 64) bereitzustellen hat. Daten werden für das dritte Quartal 2020 erwartet. Darüber hinaus sollen weitere Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin beim DLBCL mit der Studie GO39942 (randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP [Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison] versus R-CHOP bei Patienten und Patientinnen mit bisher unbehandeltem DLBCL zur Verfügung gestellt werden. Hier werden die Daten für das vierte Quartal 2021 erwartet [2].

Die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie GO29365. Hierbei handelt es sich um eine noch laufende multizentrische, offene Phase-Ib/II-Studie, welche aus zwei Phasen, die nacheinander und getrennt in Kohorten von Personen mit R/R FL- und R/R DLBCL-Histologien durchgeführt wurde (siehe Tabelle 2). Gemäß Zulassung sind für die Nutzenbewertung die Phase-II-Studie in der Kohorte R/R DLBCL mit dem randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) sowie der nicht-vergleichende Studienarm G (Pola+BR), welcher zu einem späteren Zeitpunkt in die Studie GO29365 mit Protokollversion 5.0 (16.11.2017) hinzugefügt wurde, von Relevanz. Während die Patienten und Patientinnen in den Studienarmen C und D eine liquide Formulierung (100 mg/10 ml [v0.1]) von Polatuzumab Vedotin erhielten, bekamen Patienten und Patientinnen im Studienarm G die gemäß Fachinformation zugelassene lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin (140 mg/Durchstechflasche [v1.0]). Der pU begründet dies damit, dass die in den Studienarmen zuvor verwendete liquide Formulierung bei der Verdünnung nicht stabil genug war. Es ist anzumerken, dass die randomisierte Phase der Studie GO29365 mit der liquiden Formulierung von Polatuzumab durchgeführt wurde, die jedoch nicht den Vorgaben der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin entspricht. Es ist zu beachten, dass sich die Evidenz bezüglich der, den Vorgaben der Fachinformation entsprechenden, lyophilisierten Formulierung nur auf eine einarmige Kohorte mit 42 Personen (Studienarm G) stützt. Zusätzliche Ergebnisse mit der gemäß Fachinformation zugelassenen lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin aus einem zweiten nicht-randomisierten Studienarm GO29365 (Arm H) werden für das dritte Quartal 2020 erwartet.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

### Studie GO29365 allgemein

Die Studie GO29365 ist eine noch laufende multizentrische, offene Phase-Ib/II-Studie. Das Ziel der Studie besteht darin, die Sicherheit, Verträglichkeit und Anti-Tumor-Aktivität von Polatuzumab Vedotin (Pola) in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) oder Bendamustin und Obinutuzumab (BG) bei erwachsenen Personen mit R/R DLBCL und R/R follikulärem Lymphom (FL) zu untersuchen.

Geeignete Personen kamen nicht für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) in Frage und mussten mindestens eine Therapie erhalten haben, auf die sie ein Rezidiv oder eine Refraktärität entwickelt haben.

Die Studie GO29365 besteht aus zwei Phasen:

- Sicherheit-Run-in-Phase Ib (Dosisfindung für Phase II)
- Phase II (Randomisierungs- und nicht-randomisierte Expansionsphase).

Das primäre Ziel der Sicherheit-Run-in-Phase Ib bestand darin, die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik, getrennt für jeden Lymphom-Subtyp (R/R FL und R/R DLBCL), hinsichtlich der Kombination von Pola+BR und Pola+BG, zu bewerten sowie die empfohlene Dosis für die Phase II zu identifizieren. Die Personen wurden getrennt nach R/R FL- und R/R DLBCL-Histologie in die Phase Ib eingeschlossen (siehe Abbildung 1).

Das primäre Ziel der Phase-II-Studie besteht darin, die Wirksamkeit und Sicherheit, getrennt für jeden Lymphom-Subtyp (R/R FL und R/R DLBCL), hinsichtlich der Kombination von Pola+BR und Pola+BG zu bewerten. Die Phase II umfasst eine Randomisierungsphase und eine nicht-randomisierte Expansionsphase. In der Randomisierungsphase erfolgt, getrennt nach R/R FL (Arm A vs. B) und R/R DLBCL (Arm C vs. D), die Bewertung für die Kombinationstherapie aus Pola+BR gegenüber der Monotherapie BR (siehe Abbildung 2). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mit Hilfe eines interaktiven Sprach- oder web-basierten Dialogsystems (IxRS), wobei permutierte Blöcke verwendet wurden. Für die Studienarme A vs. B (R/R FL) und C vs. D (R/R DLBCL) erfolgte eine Stratifizierung nach:

- Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie  $\leq 12$  vs.  $> 12$  Monate
- Krankheitslast: hoch vs. niedrig (betrifft nur die R/R FL-Kohorte)

In der sich anschließenden Expansionsphase (ohne Randomisierung) erfolgt, getrennt nach R/R FL- und R/R DLBCL-Histologie, die Bewertung für Pola+BG.

Die Studie GO29365 (Arm A–F) wurde an 54 Zentren durchgeführt. Die erste Person wurde am 15. Oktober 2014 in die Studie eingeschlossen.

Zentrales Einschlusskriterium in die Studie GO29365 war eine histologisch bestätigte R/R DLBCL bzw. R/R FL. Darüber hinaus durften die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nicht mehr für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen und mussten auf mindestens eine vorherige Therapie ein Rezidiv oder eine Refraktärität entwickelt haben.

Mit der Protokollversion 5.0 (Arm G, 16. November 2017) und Protokollversion 6.0 (Arm H, 31. Mai 2018) wurde geplant, zwei zusätzliche R/R DLBCL-Kohorten hinzuzufügen, welche eine lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin (140 mg/Durchstechflasche) in Kombination mit BR erhalten sollten. Der pU begründet dies damit, dass die in den Studienarmen zuvor

verwendete liquide Formulierung bei der Verdünnung nicht stabil genug war. So wurde die einarmige Kohorte (Arm G) mit dem primären Ziel hinzugefügt, die lyophilisierte Formulierung klinisch zu bewerten. Im Oktober 2018 wurde zusätzlich ein Arm H hinzugefügt, um ebenfalls klinische Erfahrungen mit der lyophilisierten Formulierung bei etwa 60 R/R DLBCL-Patientinnen und -Patienten zu sammeln und das von der EMA erhaltene Feedback bezüglich der begrenzten Stichprobengröße aus der Zulassungsstudie zu berücksichtigen (siehe Abbildung 3). Beide Studienarme sind für die Beurteilung von Polatuzumab Vedotin gemäß Fachinformation relevant. Derzeit liegen jedoch nur erste Ergebnisse für Arm G vor; Ergebnisse von Arm H werden für das dritte Quartal 2020 erwartet.

Insgesamt gibt es sieben Versionen des Studienprotokolls (Original vom 23.05.2014) der GO29365-Studie. Die ersten fünf Protokolle traten vor der primären Analyse des zweiten Datenschnitts (ein Jahr nach dem PRA) vom 30. April 2018 in Kraft. Die letzte Version des Protokolls (Version 7, 02.10.2018) wurde separat mit den Studienunterlagen eingereicht. Relevante Änderungen betrafen u. a. die Anforderung, dass nun Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor (G-CSF) als Primärprophylaxe und eine antivirale und Anti-Pneumozysten-Prophylaxe verabreicht werden sollten sowie die Festlegungen der zu erfassenden primären, sekundären und explorativen Endpunkte für die lyophilisierte Formulierung (Arm G) von Polatuzumab Vedotin (Version 5, 16.11.2017). Darüber hinaus wurde mit Protokoll Version 7 (02.10.2018) die zusätzliche R/R DLBCL-Kohorte (Arm H) aufgenommen und der statistische Analyseplan für die Kohorte (Arm G), einschließlich der Begründung für den Stichprobenumfang und des Plans für die gepoolte Wirksamkeitsanalyse (Arme G und H) integriert.

Die Studie GO29365 läuft noch. Das Ende der Studie ist der Zeitpunkt, an dem alle in die Studie eingeschriebenen Personen entweder mindestens zwei Jahre nach dem Besuch des Behandlungsabschlusses nachbeobachtet wurden oder die Studie abgebrochen haben.

### **Relevante Studienarme der Studie GO29365**

Für die Nutzenbewertung sind aus der Studie GO29365 ausschließlich der randomisiert kontrollierte Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) mit der liquiden Formulierung sowie der nicht-vergleichende Studienarm G mit der finalen lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin bewertungsrelevant.

Für die Studie GO29365 und damit für die Nutzenbewertung relevante Studienarme legt der pU mehrere Datenschnitte vor. Die Datenschnitte vom 30. April 2018 und 11. Oktober 2018 wurden mit den Zulassungsbehörden (EMA, FDA) vereinbart bzw. gefordert. Dabei liegen für den erstgenannten Datenschnitt vom 30. April 2018 Angaben in Form eines Studienberichts für alle Endpunkte vor. Dieser beinhaltet inkonsistente Angaben zur Analyse der PRA-Daten: So wird in den Studienunterlagen und dem Modul 4 adressiert, dass dieser Datenschnitt die Ergebnisse ein Jahr nach der Finalisierung des PRA durch alle Patientinnen und Patienten in Arm A–F abbildet. In Modul 4 wird ein erster Datenschnitt der Studie zum 03. Mai 2017 zeitnah zu ebendieser Finalisierung aller PRA (am 11. April 2017) berichtet. Daher ist nicht ersichtlich, warum keine Analysen zum ersten Datenschnitt vorliegen und sich die jeweiligen berichteten Ergebnisse zu Endpunkten am PRA in den Studienunterlagen auf den Datenschnitt vom 30. April 2018 (1 Jahr nach PRA-Finalisierung) und nicht den ersten Datenschnitt vom 03. Mai 2017 (PRA-Finalisierung) beziehen.

Für den letztgenannten Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 liegen Angaben in Form eines Studienberichts für die Sicherheitsendpunkte vor. Kritisch anzumerken ist, dass zu diesem Datenschnitt die Studienarme der R/R DLBCL-Kohorte aus der Phase Ib (n = 6) und Phase II (Studienarm C (Pola+BR), n = 39) für die Sicherheitspopulation (n = 45) zusammengefasst wurden und somit die Randomisierungssequenz verletzt wurde. Darüber wurden vom pU Zusatzanalysen eingereicht, die für den Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 Analysen zu einer selektiven Auswahl an Sicherheitsendpunkten (SUE und UE von besonderem Interesse) und zum Gesamtüberleben für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D beinhalten. Andere präspezifizierte Endpunkte wurden zu diesem Datenschnitt nicht analysiert. Für alle anderen Sicherheitsendpunkte (UE und UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT) liegen nur Daten für die gepoolte Studienpopulation (n = 45) vor. Eine Rationale für das Zusammenfassen und die Analyse der gepoolten Studienpopulationen fehlt. Somit wurde für die vorliegende Nutzenbewertung auf den Datenschnitt vom 30. April 2018 und nur partiell auf den Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 zurückgegriffen. Für den einarmigen Studienarm G legt der pU einen Datenschnitt vom 15. März 2019 vor, welcher in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wird.

Im randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) erhielt die erste Person ihre Studienmedikation am 16. November 2015 (letzte Dosis: 17. Oktober 2016) und im Studienarm D (BR) am 08. Juli 2015 (letzte Dosis: 18. Oktober 2016). Es bleibt unklar, wie es trotz randomisierter Zuteilung zu einer so großen zeitlichen Diskrepanz zwischen den beiden Studienarmen kam. Für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) konnte aus den Studienunterlagen identifiziert werden, dass die erste Person am 05. März 2018 eingeschlossen wurde. Angaben zur ersten bzw. letzten Dosierung finden sich nicht in den Studienunterlagen.

Der primäre Endpunkt für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) war das komplette Ansprechen ein Jahr nach PRA (6–8 Wochen nach dem Tag 1 des Zyklus 6 bzw. der letzten Gabe der Studienmedikation) gemessen mittels PET-CT und beurteilt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium. Wie oben bereits adressiert wurde die Primäranalyse mit dem Datenschnitt vom 03. Mai 2017 nicht miteingereicht. Mit dem eingereichten Datenschnitt vom 30. April 2018 liegen Ergebnisse ein Jahr nach PRA vor. Im nicht-vergleichenden Studienarm G wurden Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit als primäre Endpunkte festgelegt.

Generell ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie GO29365 um eine offene Phase-Ib/II-Studie mit einer geringen Fallzahl von Personen handelt. Darüber hinaus besteht ein wichtiger Kritikpunkt der Studie GO29365 darin, dass ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP) fehlt. In dem Protokoll wurden für die Studienarme A–F keine Überlegenheits- oder Nicht-Unterlegenheitshypothesen aufgestellt. Darüber hinaus werden in dem von der FDA geforderten Datenschnitt (90-Day Safety Update Report) vom 11. Oktober 2018 nur eine selektive Auswahl an Sicherheitsendpunkten analysiert und die Ergebnisse für den Pola+BR-Arm aus der Phase Ib (n = 6) und Phase II (n = 40) gepoolt, was nicht einer a priori definierten Analyse entspricht und zudem zu einer Verletzung der Randomisierungssequenz führt. Folglich wurde das Risiko einer Verzerrung auf Studienebene als hoch eingestuft. Aufgrund dieser Limitationen ist die Vertrauenswürdigkeit der Studienergebnisse insgesamt als limitiert zu betrachten.

#### Studienarm C und D

Insgesamt wurden jeweils 40 Personen in die Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) randomisiert (n = 80, ITT-Population). Jeweils eine Person je Studienarm erhielt keine Studienmedikation: im

Studienarm C (Pola+BR) aufgrund von Verletzungen der Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der Dosierung und im Studienarm D (BR) aufgrund von Fehlern zum Zeitpunkt des Screenings ( $n = 78$ , Sicherheitspopulation). Im Vergleich zu Studienarm Pola+BR (29/40 [72,5 %]) brach ein höherer Anteil an Personen im Studienarm BR (36/40 [90 %]) die Studie ab. So wurden die Studienabbrüche hauptsächlich durch eine höhere Sterblichkeitsrate in der BR-Gruppe (28/40 [70 %]) gegenüber der Pola-BR-Gruppe (23/40 [57,5 %]) verursacht. Während im Studienarm Pola+BR insgesamt 18 von 40 Personen (45 %) die Studienbehandlung mit 6 Zyklen von jeweils 21 Tagen beendeten, waren dies im Studienarm BR nur 9 von 40 Personen (22,5 %). Im Pola+BR-Arm waren hauptsächlich unerwünschte Ereignisse ursächlich für den Abbruch mit Polatuzumab Vedotin (12/39 [30,8 %]) oder Bendamustin (13/39 [33,3 %]) oder Rituximab/Obinutuzumab (12/39 [30,8 %]). Dagegen waren im BR-Arm hauptsächlich das Auftreten einer Krankheitsprogression ursächlich für den Abbruch mit Bendamustin oder Rituximab/Obinutuzumab (jeweils 21/39 [53,8 %]).

Die Dauer der medianen Nachbeobachtung zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 betrug im Studienarm D (BR) 24,4 Monate. Für den Studienarm C (Pola+BR) liegen zu diesem Datenschnitt keine Angaben vor. Die mediane (min; max) Behandlungsdauer zum Datenschnitt 30.04.2018, definiert als Datum der letzten Dosis der Studienmedikation minus Datum der ersten Dosis plus einen Tag, betrug unter Pola+BR 3,2 Monate (0,0; 5,9) und bei BR 1,4 Monate (0,0; 4,4). Für den 11. Oktober 2018 liegen nur Angaben zur Behandlungsdauer im Studienarm D (BR) vor.

Bei insgesamt 13 Studienteilnehmenden (16,3 %) wurden relevante Protokollverletzungen dokumentiert: Pola+BR-Arm: 8/40 Personen (20 %); BR-Arm: 5/40 Personen (12,5 %). Die häufigsten relevanten Protokollabweichungen waren zum einen das PRA, das nicht innerhalb von 6–8 Wochen nach der letzten Dosis durchgeführt wurde (Pola+BR:  $n = 3$ , BR:  $n = 1$ ) und die fehlende Unterzeichnung der Einverständniserklärung in die Studie (Pola+BR:  $n = 2$ , BR  $n = 1$ ) sowie die Zwischenauswertung, welche außerhalb C3D15 (Zyklus 3 Tag 15) bis C4D1 (Zyklus 4 Tag 1) durchgeführt wurde (Pola+BR:  $n = 2$ , BR  $n = 1$ ).

Bezogen auf die soziodemographischen und krankheitsbezogenen Daten scheint eine gewisse Imbalance zwischen den zwei Studienarmen zu bestehen: Die Verteilung des primären Grundes für die Nichtbehandlung mit SCT war in den beiden Studienarmen unterschiedlich: In der BR-Gruppe waren mehr Personen aufgrund ihres Alters nicht für eine SCT geeignet (47,5 % vs. 32,5 %), weniger Personen in der BR-Gruppe hatten ein früheres Transplantatversagen (15,0 % vs. 25,0 %) oder ein unzureichendes Ansprechen auf die Salvage-Therapie (22,5 % vs. 30,0 %) im Vergleich zur Pola+BR-Gruppe. Zudem wiesen die Studienteilnehmenden in der BR-Gruppe zu Studienbeginn einen schlechteren Gesundheitszustand auf, was sich durch den höheren Anteil von Personen mit einer Bulky-Erkrankung (37,5 % vs. 25,0 %), einen hohen IPI-Score von 4–5 (42,5 % vs. 22,5 %) und einem ECOG-PS von 2 (20 % vs. 15 %) zeigt. Darüber hinaus unterschied sich die mediane Zeit (min; max) seit der Erstdiagnose: So lag diese im Studienarm C bei 20,4 Monaten (4; 392) und im Studienarm D bei 14 Monaten (6; 207 Monate). Zudem unterschied sich die mediane Zeit (min; max) seit der letzten Anti-Lymphom-Behandlung zwischen den Studienpopulationen (Studienarm C: 131 Tage (17; 11744) vs. Studienarm D: 82 Tage (21; 2948)). Inwieweit hier trotz Randomisierung von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann, bleibt fraglich.

Eine Therapie mit mindestens einer Gabe eines Granulozyten-stimulierenden Faktors (G-CSF) je Behandlungszyklus erhielten im Studienarm C (Pola+BR) 40,6 % bis 66,7 % und im Studienarm D (BR) 33,3 % bis 57,1 %. Gemäß den Angaben in den Ergebnistabellen der Studienunterlagen

wurden hier ebenfalls Personen berücksichtigt, die einen G-CSF als Nicht-Prophylaxe erhielten. Somit bleibt unklar, wie viele Personen tatsächlich einen G-CSF als Primärprophylaxe bekamen.

### Studienarm G

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15. März 2019 hatten alle 42 Personen mit R/R DLBCL die Studienbehandlung abgeschlossen oder abgebrochen und waren für das PRA (6–8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder der letzten Dosis der Behandlung) verfügbar. Alle 42 Personen, die in Arm G eingeschlossen waren, erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments.

Insgesamt brachen 24 Personen (57,1 %) die Studienbehandlung mit der Studienmedikation vorzeitig ab. Der häufigste Grund für den vorzeitigen Abbruch einer Behandlung war das Fortschreiten der Erkrankung (28,6 %). Die verbleibenden Personen in Studienarm G (18/42 Personen [42,9 %]) schlossen alle 6 Behandlungszyklen ab. Die Dauer der medianen Nachbeobachtung zum Datenschnitt 15. März 2019 betrug 8,4 Monate (7,0; 10,2). Die mediane (min; max) Behandlungsdauer, definiert als Datum der letzten Dosis der Studienmedikation minus Datum der ersten Dosis plus einen Tag, betrug 2,1 Monate (0,0; 5,0).

Im Studienarm G waren 59,5 % (25/42 Personen) männlich, 64,3 % (27/42 Personen) waren 65 Jahre und älter, und alle bis auf 3 Personen hatten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 oder 1 (92,9 %). Die Mehrheit der Personen wurde zu Studienbeginn (90,5 %), basierend auf der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2016, mit einer DLBCL „not otherwise specified“ (NOS) kategorisiert. Unklar ist, warum die Zeit seit der Erstdiagnose im Median (min; max) bei 11 Monaten (4; 57) lag, wenn 92,9 % der Studienteilnehmenden eine Dauer des Ansprechens auf die vorherige Therapie  $\geq 12$  Monate aufwiesen.

Für den Studienarm G ließen sich keine Informationen zu möglichen Protokollverletzungen identifizieren. Während der Behandlung erhielten 13 von 42 Personen (31 %) eine Bluttransfusion aufgrund einer Anämie und 5 von 42 Personen (11,9 %) eine Thrombozytenkonzentrattransfusion aufgrund einer Thrombozytopenie. Eine prophylaktische Therapie mit mindestens einem Granulozyten-stimulierenden Faktor (G-CSF) über alle Behandlungszyklen hinweg erhielten alle Studienteilnehmenden (100 %).

### **Vergleich der soziodemographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zwischen den Studienpopulationen (Studienarm C [Pola+BR] vs. Studienarm G [Pola+BR])**

Bei dem Vergleich beider Studienpopulationen zeigte sich, dass diese sich in folgenden Punkten ähnelten. So waren die Personen im gleichen Alter, überwiegend männlich und mehrheitlich älter als 65 Jahre. Zudem hatten die Studienteilnehmenden größtenteils einen ECOG-PS 0–1 und keine Bulky-Erkrankung und wiesen mehrheitlich zu Studieneinschluss ein Ann-Arbor-Stadium von 3–4 und einen IPI von 3–5 auf. Zudem erhielten beide Studienpopulationen im Median (min; max) 2 (1; 7) vorherige Anti-Lymphom-Behandlungen.

Jedoch zeigen sich auch Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen. So liegt die mediane Zeit (min; max) seit der Erstdiagnose im Studienarm C bei 20,4 Monaten (4; 392) und im Studienarm G bei 11 Monaten (4; 57 Monate). Zudem wiesen auch mehr Personen im Studienarm C einen ECOG-PS von 2 als im Studienarm G auf (3/42 Personen [7 %] vs. 6/40 Personen [15 %]). Darüber hinaus unterschied sich die mediane Zeit (min; max) seit der letzten Anti-Lymphom-Behandlung zwischen den Studienpopulationen (Studienarm G: 69 Tage (16; 1345) vs. Studienarm C: 131 Tage (17; 11744)). Während im Studienarm G alle Personen (100 %) zuvor

Bendamustin erhalten hatten, war es im Studienarm C nur eine Person (2,5 %). Auch die Dauer des Ansprechens auf die vorherige Therapie unterschied sich deutlich zwischen den Studienpopulationen: Während die Dauer  $\leq 12$  Monate im Studienarm C 80 % der Personen betraf, waren dies im Studienarm G lediglich 7,1 % der Personen.

Eine Therapie mit mindestens einer Gabe des Granulozyten-stimulierenden Faktors (G-CSF) je Behandlungszyklus erhielten im Studienarm C (Pola+BR) 40,6 % bis 66,7 %. Gemäß den Angaben in den Ergebnistabellen der Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob hier ebenfalls Personen berücksichtigt wurden, die einen G-CSF als Nicht-Prophylaxe erhielten. Demgegenüber erhielten alle Studienteilnehmenden im Studienarm G (100 %) mindestens eine prophylaktische Therapie mit einem G-CSF über alle Behandlungszyklen hinweg. Es bleibt unklar, ob jede Person in jedem Behandlungszyklus im Studienarm G eine prophylaktische G-CSF-Therapie erhalten hat.

### 4.3 Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) mit der liquiden Formulierung von Polatuzumab Vedotin zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 zeigten mittels stratifizierter Analyse nach Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie ( $\leq 12$  vs.  $> 12$  Monate) eine Reduzierung der Sterberate um 58 % zugunsten der Pola+BR-Gruppe (stratifizierte HR: 0,40; 95%-KI: 0,23, 0,70;  $p = 0,0011$ ). Dieses Ergebnis bestätigt die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. April 2018 (stratifizierte HR: 0,42; 95%-KI: 0,24, 0,75;  $p = 0,0023$ ).

Im nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) mit der lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin waren insgesamt 20 von 42 Personen (47,6 %) zum Datenschnitt 15. März 2019 verstorben. Die Analyse der ITT-Population zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 9,1 Monaten (95%-KI [6,0; n. b.]).

Die Dauer der medianen Nachbeobachtung zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 betrug im Studienarm D (BR) 24,4 Monate. Für den Studienarm C (Pola+BR) liegen zu diesem Datenschnitt keine Angaben vor. Auch fehlen in beiden Studienarmen Angaben zur Spanne (min; max). Im Studienarm G betrug die Dauer der medianen Nachbeobachtung zum Datenschnitt 15. März 2019 8,4 Monate (7,0; 10,2).

### Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) zeigte gegenüber der Kombination aus Bendamustin und Rituximab (BR) bei R/R DLBCL-Patienten und -Patientinnen, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen und ein Rezidiv oder eine Refraktärität entwickelt haben, einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Pola+BR. Informationen zu den eingesetzten Folgetherapien liegen für den bewertungsrelevanten Vergleich nicht vor. Der beobachtete Effekt ist mit einem niedrigen Verzerrungspotential verbunden, auch wenn berücksichtigt werden muss, dass es zwischen den Studienarmen Imbalancen bezogen auf die soziodemographischen und krankheitsspezifischen Variablen gab. Zudem ist bei der Ergebnissicherheit die geringe Anzahl von nur jeweils 40 Personen ( $N = 80$ ) in der Studie als einschränkend zu berücksichtigen.

Aufgrund eines fehlenden Effektschätzers lässt sich demgegenüber das Ergebnis im Studienarm G infolge einer fehlenden Kontrollgruppe und dem damit verbundenen hohen Verzerrungspotential nicht interpretieren.

#### **4.4 Morbidität**

Bei dem Neuropathiefragebogen (vom pU als TINAS bezeichnet) handelt es sich um eine vorläufige Entwurfsversion (in der Literatur als TNAS, v1.0 bezeichnet). Dieser wurde aufgrund umfangreicher Einschränkungen hinsichtlich der Informationen zur Fragebogenentwicklung, dem Vorliegen von Reliabilität und Validität sowie der Diskrepanz zwischen Patientenempfinden und Items als nicht geeignet angesehen, patientenrelevante und valide Aussagen für die vorliegende Nutzenbewertung abzuleiten (nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2).

#### **4.5 Lebensqualität**

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

#### **4.6 Sicherheit**

##### Studienarm C und D

Die Ergebnisse für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) beziehen sich auf den Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 und die vom pU eingereichten Zusatzanalysen.

Zum Datenschnitt 30. April 2018 lag die mediane (min; max) Behandlungsdauer, definiert als Datum der letzten Dosis der Studienmedikation minus Datum der ersten Dosis plus einen Tag, unter Pola+BR bei 3,2 Monaten (0,0; 5,9) und unter BR bei 1,4 Monaten (0,0; 4,4). Für diesen Datenschnitt wurden entsprechend den Unterschieden in der Behandlungsdauer keine beobachtungszeitadjustierten Effektschätzer mitgeliefert. Für den 11. Oktober 2018 liegen nur Angaben zur Behandlungsdauer im Studienarm D (BR) vor. Die mediane (min; max) Anzahl an durchgeführten Zyklen unterschied sich ebenfalls zwischen den Studienarmen: Pola+BR: 5,0 Zyklen (1,0; 6,0); BR: 3,0 (1,0; 6,0).

Bei dem Datenschnitt vom 11. Oktober 2018, der für diese Nutzenbewertung herangezogen wird, handelt es sich um das 90-Day-Safety-Update, für den zwar beobachtungszeitadjustierte Effektschätzer mitgeliefert wurden, jedoch nur für eine selektive Auswahl an Sicherheitsendpunkten: SUE und UE von besonderem Interesse. Für alle anderen Sicherheitsendpunkte (UE und UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT) liegen nur für die gepoolte Studienpopulation ( $n = 45$ ) aus den Studienarmen Pola+BR der Phase Ib ( $n = 6$ ) und Phase II ( $n = 39$ ) Daten vor. Eine Rationale für das Zusammenfassen und die Analyse der gepoolten Studienpopulationen fehlt.

Die Sicherheitspopulation bestand aus insgesamt 78 Personen (Pola+BR: 39 [97,5 %], BR: 39 [97,5 %]), die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben. UE und SUE werden mit Studienbeginn und Einnahme der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst. Über die 90 Tage hinaus wurden ausschließlich SUE und UE von besonderem Interesse erfasst.

In den Studienarmen C und D traten UE jeglichen Grades bei allen Personen (100 %) im Pola+BR-Arm und nahezu allen Personen (97,4 %) im BR-Arm auf. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3–4 war numerisch höher bei Personen, die Pola+BR erhielten (87,2 % vs. 71,8 %). Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 5 waren in etwa gleich verteilt zwischen den Studienarmen. Zum Datenschnitt 30. April 2018 wurde bei neun Personen im Studienarm Pola+BR (23,1 %) und bei 11 Personen im Studienarm BR (28,2 %) ein UE Grad 5 gemeldet. Jedoch wurde ein Todesfall im Studienarm BR nach Prüfung auf Krankheitsprogression zurückgeführt, weshalb diese Person für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 nicht mehr als UE, das zum Tod führte (UE CTCAE-Grad 5), berücksichtigt wurde (10/39 [25,6 %]). Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden statistisch signifikant häufiger im Studienarm Pola+BR (33,3 %) als im BR-Arm (12,8 %) beobachtet (HR 2,79, 95%-KI 0,98; 7,89,  $p = 0,0442$ ). Am häufigsten wurde die Behandlung mit Pola+BR aufgrund von Zytopenien, hauptsächlich Thrombozytopenie und Neutropenie, abgebrochen.

Ergebnisse für UE ( $\geq 10$  %) und UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT, mit dem Datenschnitt vom 11. Oktober 2018, wurden vom pU für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) nicht vorgelegt.

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (HR: 0,39, 95%-KI 0,15; 1,01,  $p = 0,0447$ ). Aus den vom pU vorgelegten Daten geht nicht hervor, wie dieses Ergebnis zustande kommt. Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass in beiden Studienarmen gleich viele Personen bezüglich dieses SUE betroffen sind und gleiche viele Personen zensiert wurden.

In den Studienunterlagen wurden UE von besonderem Interesse (AESI) sowie vom pU ausgewählte UE präspezifiziert. Hier scheinen Inkonsistenzen zwischen den präspezifizierten und den ausgewerteten UE vorzuliegen. So finden sich beispielsweise eine Vielzahl an präspezifizierten ausgewählten UE nicht in den Ergebnistabellen der Studienunterlagen. Es bleibt unklar, ob diese UE gegebenenfalls im Kontext anderer UE erfasst wurden. Eine abschließende Beurteilung ist nicht möglich. Darüber hinaus wurden weitere UE post hoc von besonderem Interesse (AESI) bzw. ausgewählte UE analysiert (siehe Tabelle 7 und Tabelle 22). 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,  $p = 0,0022$ ). Unter Pola+BR wurden keine kardialen Arrhythmien berichtet, während es unter der Therapie mit BR bei 12,8 % der Personen zu solchen Ereignissen kam (HR  $< 0,01$ , 95%-KI 0,00; NE,  $p = 0,0137$ ).

### Studienarm G

Die Ergebnisse für den nicht-vergleichenden Studienarm G basieren auf dem Datenschnitt vom 15. März 2019. Im Median (min; max) erhielten die Studienteilnehmenden 4 Zyklen (1; 6) Pola+BR und wurden im Median (min; max) 2,1 Monate (0; 5) behandelt. Es bleibt unklar, warum die mediane Behandlungsdauer so gering ist, wenn die Studienteilnehmenden im Median 4 Zyklen (pro Zyklus 21 Tage) erhalten haben. Die mediane Dosisintensität, bereinigt um Dosisänderungen und Verzögerungen, betrug für alle Behandlungskomponenten nahezu 100 %. Die mediane Nachbeobachtungszeit (95%-KI) zum vorliegenden Datenschnitt lag bei 8,4 Monaten (7,0; 10,2).

Die Sicherheitspopulation für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der Studie GO29365 bestand aus insgesamt 42 Personen (100 %), die mindestens eine Dosierung der

Studienmedikation erhalten haben. Insgesamt traten bei allen 42 Patientinnen und Patienten mindestens ein UE (100 %) und bei 26 Personen (61,9 %) mindestens ein SUE auf. Ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation mit Polatuzumab Vedotin führte, betraf 7 Personen (16,7 %). Der häufigste Grund für den Abbruch der Studienmedikation mit Polatuzumab Vedotin war eine Thrombozytopenie (3 Personen [7,1 %]).

Am häufigsten (bei mehr als 50 % der Studienteilnehmenden) traten Erkrankungen folgender Systemorganklassen (nach MedDRA) auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (76,2 % [32/42 Personen]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (69,0 % [29/42 Personen]), Untersuchungen (64,3 % [27/42 Personen]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (61,9 % [26/42 Personen]) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems (jeweils 59,5 % [25/42 Personen]).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten am häufigsten (bei mehr als 10 % der Studienteilnehmenden) in folgenden Systemorganklassen (nach MedDRA) auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (38,1 % [16/42 Personen]), Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (jeweils 16,7 % [7/42 Personen]).

Analog zu den Ergebnissen in Studienarm C und D gab es auch im Studienarm G Inkonsistenzen zwischen den präspezifizierten AESI und ausgewählten UE gegenüber den ausgewerteten UE. So finden sich beispielsweise eine Vielzahl an präspezifizierten ausgewählten UE nicht in den Ergebnistabellen der Studienunterlagen. Es bleibt unklar, ob diese UE gegebenenfalls im Kontext anderer UE erfasst wurden. Eine abschließende Beurteilung ist nicht möglich. Darüber hinaus wurden weitere UE post hoc von besonderem Interesse (AESI) bzw. ausgewählte UE analysiert (siehe Tabelle 7 und Tabelle 27). Am häufigsten wurden Neutropenien und Infektionen als UE berichtet (jeweils 25 von 42 Personen [59,5 %]). Insgesamt hatten 21 Personen (50 %) mit einer Neutropenie und 12 Personen (28,6 %) mit einer Infektion ein UE CTCAE-Grad 3–4. Bei 8 Personen (19 %) mit einer Neutropenie und 7 Personen (16,7 %) mit einer Infektion führten die aufgetretenen UE zu einer Dosisverzögerung oder -unterbrechung mit der Studienmedikation. Ausschließlich bei Studienteilnehmenden mit einer Infektion trat bei zwei Personen (4,8 %) ein UE CTCAE-Grad 5 (Sepsis) auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Neuropathie lag bei 0,82 Monaten und bis zum Auftreten einer Infektion bei 1,38 Monaten.

Die periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch), sowohl schwerwiegend als auch nicht schwerwiegend, wurde bei 11 Personen (26,2 %) berichtet. Die Mehrzahl der aufgetretenen peripheren Neuropathien wurde dabei einem CTCAE-Grad 1–2 zugeordnet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer peripheren Neuropathie, unabhängig davon, ob zu Baseline eine periphere Neuropathie vorlag oder nicht, lag bei 2,14 Monaten.

Insgesamt wurden bei 12/42 Personen (28,6 %) hepatische Toxizitätsereignisse und bei 9/42 Personen (21,4 %) ein Anämie-Ereignis berichtet. Thrombozytopenieereignisse wurden bei 10/42 Personen (23,8 %) berichtet. Davon traten bei 8 Personen (19,0 %) Ereignisse mit CTCAE-Grad 3–4 auf. Fünf Personen (11,9 %) erhielten eine Thrombozytentransfusion.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer hepatischen Toxizität lag bei 0,49 Monaten, für Anämie bei 1,45 Monaten und für Thrombozytopenie bei 1,68 Monaten. Für die anderen UE liegen keine Daten zur medianen Zeit bis zum Auftreten vor.

### Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) betrug die mediane (min; max) Behandlungsdauer zum Datenschnitt 30.04.2018, definiert als Datum der letzten Dosis der Studienmedikation minus Datum der ersten Dosis plus einen Tag, unter Pola+BR 3,2 Monate (0,0; 5,9) und bei BR 1,4 Monate (0,0; 4,4). Die mediane (min; max) Anzahl an durchgeführten Zyklen unterschied sich ebenfalls zwischen den Studienarmen: Pola+BR: 5,0 Zyklen (1,0; 6,0); BR: 3,0 (1,0; 6,0). Bei dem Datenschnitt vom 11. Oktober 2018, der für diese Nutzenbewertung herangezogen wird, handelt es sich um das 90-Day-Safety-Update, für den zwar beobachtungszeitadjustierte Effektschätzer mitgeliefert wurden, jedoch nur für eine selektive Auswahl an Sicherheitsendpunkten: SUE und UE von besonderem Interesse. Für alle anderen Sicherheitsendpunkte (UE und UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT) liegen nur für die gepoolte Studienpopulation ( $n = 45$ ) aus den Studienarmen Pola+BR der Phase Ib ( $n = 6$ ) und Phase II ( $n = 39$ ) Daten vor. Eine Rationale für das Zusammenfassen und die Analyse der gepoolten Studienpopulationen fehlt.

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pola+BR im Vergleich zu BR in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Darüber hinaus zeigte sich für die periphere Neuropathie (ausgewähltes UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pola+BR, während für die kardiale Toxizität und Arrhythmie (ausgewähltes UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pola+BR beobachtet wurde.

Der beobachtete Effekt ist mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden. Es kann abschließend nicht ausgeschlossen werden, dass Symptome der klinisch sehr heterogen erscheinenden Grunderkrankung als UE erfasst wurden.

Demgegenüber lässt sich das Ergebnis im Studienarm G aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe und dem damit verbundenen hohen Verzerrungspotential nicht interpretieren.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

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

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Polatuzumab Vedotin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

*Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der Studie GO29365*

| Endpunkt   | Pola+BR                   | BR             | Effekt |
|--|---------------------------|----------------|--------|
| <b>Mortalität<sup>1)</sup> (Datenschnitt 11. Oktober 2018)</b>   |                           |                |        |
| <b>Gesamtüberleben</b>   | N = 40                    | N = 40         | ↑↑     |
| Todesfälle <sup>2)</sup> , n (%)                                 | 24 (60)                   | 28 (70)        |        |
| Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI]                      | 12,4 [9,0; 28,0]          | 4,7 [3,7; 8,3] |        |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>                      | 0,40 [0,23; 0,70], 0,0011 |                |        |
| <b>Sicherheit<sup>4)5)</sup> (Datenschnitt 11. Oktober 2018)</b> |                           |                |        |
| <b>UE</b>  | N = 39                    | N = 39         | ↔      |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)               | 39 (100)                  | 38 (97,4)      |        |
| Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]           | k. A.                     | k. A.          |        |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert                                    | 0,70 [0,43; 1,14], 0,1483 |                |        |
| <b>UE CTCAE-Grad ≥ 3<sup>6)</sup></b>                            | N = 39                    | N = 39         | n. b.  |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)               | k. A.                     | k. A.          |        |
| Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]           | k. A.                     | k. A.          |        |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert                                    | k. A.                     |                |        |

| Endpunkt  | Pola+BR                      | BR        | Effekt |
|---|------------------------------|-----------|--------|
| <b>SUE</b>  | N = 39                       | N = 39    | ↔      |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)                        | 26 (66,7)                    | 24 (61,5) |        |
| Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]                    | k. A.                        | k. A.     |        |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert   | 0,62 [0,35; 1,11], 0,1021    |           |        |
| <b>UE, das zum Therapieabbruch führte</b>                                 | N = 39                       | N = 39    | ↓      |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)                        | 13 (33,3)                    | 5 (12,8)  |        |
| Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]                    | k. A.                        | k. A.     |        |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert   | 2,79 [0,98; 7,89], 0,0442    |           |        |
| <b>UE von besonderem Interesse (AESI) und ausgewählte UE<sup>7)</sup></b> |                              |           |        |
| <b>Periphere Neuropathie<sup>8)</sup></b>                                 | N = 39                       | N = 39    | ↓      |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)                        | 17 (43,6)                    | 3 (7,7)   |        |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert   | 5,52 [1,61; 18,86], 0,0022   |           |        |
| <b>Kardiale Toxizität und Arrhythmien<sup>9)</sup></b>                    | N = 39                       | N = 39    | ↑      |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)                        | 0                            | 5 (12,8)  |        |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert   | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,0137 |           |        |

<sup>1)</sup> Analyse in der ITT-Population.

<sup>2)</sup> Personen, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

<sup>3)</sup> Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell bei stratifizierter Randomisierung für Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie: ≤ 12 vs. > 12 Monate; p-Wert: Log-Rank-Test.

<sup>4)</sup> Analyse in der Sicherheitspopulation. Die Sicherheitspopulation der randomisierten Phase-II-Studie GO29365 besteht aus insgesamt 78 Personen (Pola+BR: 39 [97,5 %], BR: 39 [97,5 %]), die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben.

<sup>5)</sup> Nach Angaben im Modul 4 des Nutzendossiers beziehen sich die p-Werte auf den Log-Rank-Test.

<sup>6)</sup> Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3, 4 und 5 separat dar. Es fehlen Angaben zu UE CTCAE-Grad ≥ 3.

<sup>7)</sup> In Tabelle 28 finden sich nur AESI und ausgewählte UE mit einem statistisch signifikanten Ergebnis. Alle weiteren AESI und ausgewählten UE sind der Tabelle 22 zu entnehmen.

<sup>8)</sup> SMQ Periphere Neuropathie [wide].

<sup>9)</sup> SMQ Herzrhythmie (inkl. Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien) [narrow].

Abkürzungen: k. A. keine Angaben; n. b.: nicht bewertbar; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

**Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den nicht-vergleichenden Studienarm G (Pola+BR) der Studie GO29365**

| Endpunkt  | Pola+BR          | Effekt |
|---|------------------|--------|
| <b>Mortalität<sup>1)</sup> (Datenschnitt 15. März 2019)</b> |                  |        |
| <b>Gesamtüberleben</b>                                      | N = 42           | n. b.  |
| Todesfälle <sup>2)</sup> , n (%)                            | 20 (47,6)        |        |
| Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI]                 | 9,1 [6,0; n. b.] |        |
| <b>Sicherheit<sup>3)</sup> (Datenschnitt 15. März 2019)</b> |                  |        |
| <b>UE</b>   | N = 42           | n. b.  |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)          | 42 (100)         |        |

| Endpunkt  | Pola+BR   | Effekt |
|---|-----------|--------|
| <b>UE CTCAE-Grad <math>\geq</math> 4<sup>1)</sup></b>                     | N = 42    | n. b.  |
| Patientinnen und Patienten mit $\geq$ 1 Ereignis, n (%)                   | k. A.     |        |
| <b>SUE</b>  | N = 42    | n. b.  |
| Patientinnen und Patienten mit $\geq$ 1 Ereignis, n (%)                   | 26 (61,9) |        |
| <b>UE, das zum Therapieabbruch führte</b>                                 | N = 42    | n. b.  |
| Patientinnen und Patienten mit $\geq$ 1 Ereignis, n (%)                   | 7 (16,7)  |        |
| <b>UE von besonderem Interesse (AESI) und ausgewählte UE<sup>5)</sup></b> | N = 42    | n. b.  |

<sup>1)</sup> Analyse in der ITT-Population.

<sup>2)</sup> Personen, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

<sup>3)</sup> Sicherheitspopulation. Anzahl entspricht der ITT-Population (N = 42).

<sup>4)</sup> Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3, 4 und 5 separat dar. Es fehlen Angaben zu UE CTCAE-Grad  $\geq$  3.

<sup>5)</sup> Auf eine Darstellung der AESI und ausgewählte UE wird aufgrund fehlender Kontrollgruppe verzichtet. Alle AESI und ausgewählten UE sind der Tabelle 27 zu entnehmen.

Abkürzungen: k. A. keine Angaben; n. b.: nicht bewertbar; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068.
2. European Medicines Agency (EMA). Polivy (Polatuzumab vedotin): EPAR Produktinformation EMEA/H/C/004870/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA). Polivy (Polatuzumab vedotin): European public assessment report EMEA/H/C/004870/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2019. [Zugriff: 03.03.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. F. Hoffmann-La Roche. 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, GO29365: 90-day safety update [unveröffentlicht]. 2019.
5. F. Hoffmann-La Roche. 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, GO29365: Interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
6. F. Hoffmann-La Roche. 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, GO29365: Study protocol, Version number 1 [unveröffentlicht]. 2014.
7. F. Hoffmann-La Roche. 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, GO29365: Study protocol, Version number 7 [unveröffentlicht]. 2018.
8. F. Hoffmann-La Roche. 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, GO29365: Supplemental results report - arm G [unveröffentlicht]. 2019.
9. 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. *J Pain* 2015;16(10):1032-1043.
10. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Polatuzumab Vedotin (Polivy): Zusätzliche Outputs [unveröffentlicht]. 12.11.2019.
11. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Polatuzumab Vedotin (Polivy); 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  
[unveröffentlicht]. 16.01.2020.
12. Roche Pharma. Polivy 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Fachinformation [online]. 01.2020. [Zugriff: 03.03.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  13. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(2):155-165.
  14. Thomas SK, Mendoza TR, Vichaya EG, Wang XS, Sailors MH, Williams LA, et al. Validation of the chemotherapy-induced neuropathy assessment scale. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(15\_suppl):9140-9140.
  15. Williams LA, Garcia-Gonzalez A, Mendoza TR, Haq S, Cleeland CS. Concept domain validation and item generation for the Treatment-Induced Neuropathy Assessment Scale (TNAS). *Support Care Cancer* 2019;27(3):1021-1028.

## Anhang 1

|   | Not present           |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       | As bad as you can imagine |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
|   | 0                     | 1                     | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | 7                     | 8                     | 9                     | 10                        |
| 1. Hot or burning sensations in hands or feet at their worst?   | <input type="radio"/>     |
| 2. Sensations of 'pins and needles' in arms or legs at their worst?                                     | <input type="radio"/>     |
| 3. Numbness or tingling in your hands or feet at its worst?   | <input type="radio"/>     |
| 4. Sensations of 'electric shock' at their worst?   | <input type="radio"/>     |
| 5. Pain when touching cold things at its worst?   | <input type="radio"/>     |
| 6. Cramps in your hands or feet at their worst?   | <input type="radio"/>     |
| 7. Discomfort when touching things at its worst?  | <input type="radio"/>     |
| 8. Discomfort when your skin comes into contact with something (e.g. blanket, clothing) at its worst?   | <input type="radio"/>     |
| 9. Trouble grasping small objects (e.g. buttoning buttons, handling coins, holding a pen) at its worst? | <input type="radio"/>     |
| 10. Trouble walking due to loss of feeling in your legs or feet at its worst?                           | <input type="radio"/>     |
| 11. Difficulty with your balance due to loss of feeling in your legs or feet at its worst?              | <input type="radio"/>     |

Abbildung 13: Neuropathiefragebogen (Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale, TINAS) gemäß Studienunterlagen der GO29365-Studie [5]

## Anhang 2

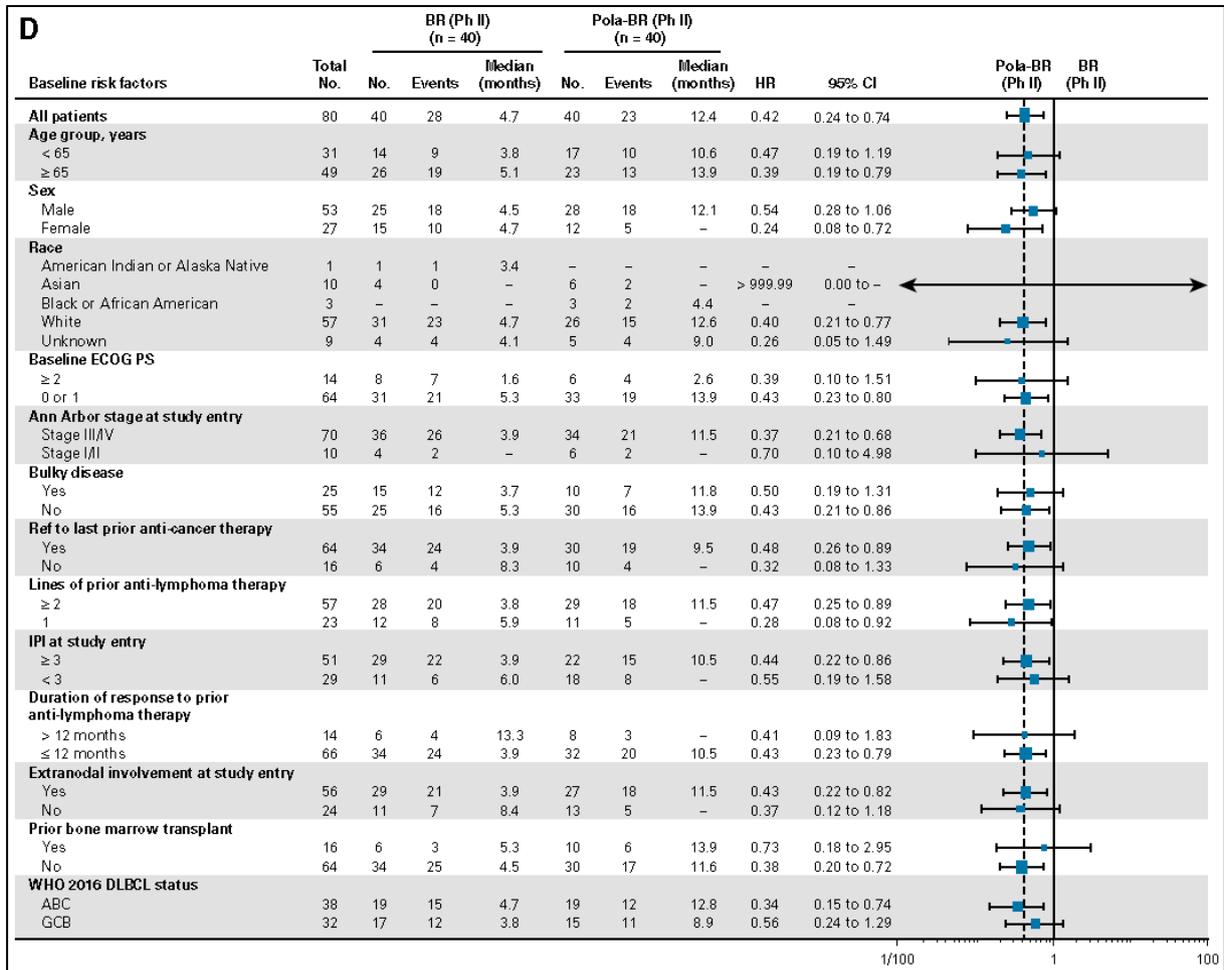


Abbildung 14: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 11. Oktober 2018) [13]