

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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**

Dossierbewertung vom 15. Mai 2020

Datum des Amendments: 10. Juli 2020

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabellenverzeichnis.....                                      | 3  |
| Abbildungsverzeichnis.....                                    | 4  |
| Abkürzungsverzeichnis .....                                   | 5  |
| 1 Hintergrund.....  | 7  |
| 2 Fragestellung.....  | 8  |
| 3 Liste der verwendeten Quellen.....                          | 8  |
| 4 Ergebnisse.....   | 8  |
| 4.1 Dauer des Follow-up .....                                 | 8  |
| 4.2 Folgetherapien.....                                       | 9  |
| 4.3 Mortalität .....  | 9  |
| 4.4 Sicherheit.....   | 11 |
| 4.5 Charakterisierung der Endpunkte.....                      | 28 |
| 4.6 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ..... | 29 |
| 4.7 Statistische Methoden .....                               | 30 |
| 4.8 Ergebnisse zum kompletten Ansprechen.....                 | 30 |
| 5 Zusammenfassung.....  | 31 |
| Referenzen .....  | 34 |
| Anhang .....  | 35 |

## Tabellenverzeichnis

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1:  | Dauer des Follow-up des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt 11.10.2018 und 02.01.2020) .....  | 9  |
| Tabelle 2:  | Gesamtüberleben für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt 11.10.2018 und 02.01.2020) .....   | 10 |
| Tabelle 3:  | Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt 11.10.2018 und 02.01.2020).....  | 13 |
| Tabelle 4:  | UE mit Inzidenz $\geq 10$ % für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.10.2018 und 02.01.2020) .....                           | 18 |
| Tabelle 5:  | UE des Schweregrades $\geq 3$ 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 und 02.01.2020) ..... | 22 |
| Tabelle 6:  | SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02.01.2020).....   | 25 |
| Tabelle 7:  | (Prä-)spezifizierte UE von besonderem Interesse für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02.01.2020).....                       | 26 |
| Tabelle 8:  | Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....   | 28 |
| Tabelle 9:  | Verzerrungspotential des Endpunkts „Komplettes Ansprechen zum PRA“ des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie.....  | 30 |
| Tabelle 10: | Ergebnisse zum kompletten Ansprechen zum PRA (PET, IRC) für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt 30.04.2018) .....               | 31 |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt: 02. Januar 2020).....  | 10 |
| Abbildung 2: 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 - Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02. Januar 2020).....         | 15 |
| Abbildung 3: Ereigniszeitanalyse für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen des CTCAE- Grades 4 des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie - Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02. Januar 2020).....         | 15 |
| Abbildung 4: 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 - Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02. Januar 2020).....         | 16 |
| Abbildung 5: Ereigniszeitanalyse für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie - Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02. Januar 2020) .....            | 16 |
| Abbildung 6: 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 - Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02. Januar 2020)..... | 17 |
| Abbildung 7: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 02. Januar 2020) .....  | 35 |

## 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  |
| STN        | Stellungnahme  |
| 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  |

## 1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird Polatuzumab Vedotin 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 [7].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 22.01.2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die Studie GO29365 für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei dieser handelt es sich um eine noch laufende multizentrische, offene Phase-Ib/II-Studie mit unterschiedlichen Studienarmen und Studienphasen. Für die Nutzenbewertung herangezogen wurden der randomisiert kontrollierte Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) mit der liquiden Formulierung sowie der unkontrollierte Studienarm G (Pola+BR) mit der lyophilisierten Formulierung von Polatuzumab Vedotin. Die Randomisierung der Studienarme C und D erfolgte im Verhältnis 1:1 mit Hilfe eines interaktiven Sprach- oder web-basierten Dialogsystems (IxRS), wobei permutierte Blöcke verwendet wurden. Für diese Studienarme erfolgte eine Stratifizierung nach:

- Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie  $\leq 12$  vs.  $> 12$  Monate.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 wurde der primäre Endpunkt 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 (IRC) nicht berücksichtigt, da erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Validität des Endpunktes bestehen. Nachfolgend wird der Endpunkt ergänzend dargestellt. In der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 wurde 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 (Begründung siehe Nutzenbewertung). Mit der Stellungnahme reicht der pU den finalen Datenschnitt für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D ein (02. Januar 2020).

Der Unterausschuss Arzneimittel beauftragte die Darstellung der Ergebnisse für den finalen Datenschnitt vom 02. Januar 2020 sowie eine ergänzende Darstellung der noch fehlenden Ergebnisse für den in der Nutzenbewertung berücksichtigten Datenschnitt vom 11. Oktober 2018. Dies umfasst konkret:

- Datenschnitt 11. Oktober 2018: Folgetherapien, Komplettes Ansprechen (primärer Endpunkt), Gesamtüberleben (Nicht-stratifiziertes HR), Sicherheit (UE, das zu einer Verzögerung oder Unterbrechung der Studienmedikation führte; UE, das zu einer Reduzierung der Studienmedikation führte; Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms ( $\geq 10\%$ ) und unerwünschte Ereignisse des Schweregrades  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$ )).
- Datenschnitt 02. Januar 2020: Folgetherapien, Gesamtüberleben, Sicherheit.

## 2 Fragestellung

In diesem Amendment werden die vom Unterausschuss Arzneimittel beauftragten Ergebnisse präsentiert.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Polatuzumab Vedotin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 5. Juni 2020 und 29. Juni 2020 [8,9]
- Herstellerdossier zu Polatuzumab Vedotin [6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie GO29365 mit Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 (siehe Nutzenbewertung [4])
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie GO29365 mit Datenschnitt vom 02. Januar 2020 [2,5].

## 4 Ergebnisse

Mit der Stellungnahme (STN) reicht der pU den finalen Datenschnitt für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D der Studie GO29365 vom 02. Januar 2020 ein. Von Relevanz sind hierbei die Daten zu den Folgetherapien, dem Gesamtüberleben und den Sicherheitsendpunkten. Zusätzlich wird das komplette Ansprechen zum PRA ergänzend dargestellt.

### 4.1 Dauer des Follow-up

Die Dauer der medianen Nachbeobachtung zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 (siehe Nutzenbewertung) betrug im Studienarm D (BR) 24,4 Monate. Für den Studienarm C (Pola+BR) liegen zu diesem Datenschnitt keine Angaben vor. Auch wurden mit der STN des pU keine weiteren Daten nachgereicht.

Zum finalen Datenschnitt 02. Januar 2020 des randomisiert kontrollierten Vergleichs betrug die mediane Nachbeobachtung im Studienarm D (BR) 42,2 Monate und im Studienarm C (Pola+BR) 42,9 Monate (siehe Tabelle 1).

*Tabelle 1: Dauer des Follow-up des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt 11.10.2018 und 02.01.2020)*

| <b>GO29365 (Studienarm C vs. D)</b>  | <b>Pola+BR</b>    | <b>BR</b>         |
|--|-------------------|-------------------|
| <i>Dauer des Follow-up zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 (Monate)<br/>Median [95%-KI]<sup>1)2)</sup></i> | k. A.             | 24,4 [k. A.]      |
| <i>Dauer des Follow-up zum Datenschnitt 02. Januar 2020 (Monate)<br/>Median [95%-KI]<sup>1)</sup></i>    | 42,9 (42,0; 43,8) | 42,2 (26,3; 44,7) |

<sup>1)</sup> Berechnung mittels „umgekehrter“ Kaplan-Meier-Methode

<sup>2)</sup> In der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 wurde auf die fehlende Angabe des pU zur medianen Dauer des Follow-up und zum 95%-KI für den Studienarm C hingewiesen. Hierfür wurden auch mit den STN des pU keine weiteren Daten nachgereicht.

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

## 4.2 Folgetherapien

Für die Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 lagen keine Informationen zu den eingesetzten Folgetherapien zum bewertungsrelevanten Vergleich der Studienarme C und D vor und wurden auch nicht mit der Stellungnahme des pU eingereicht. Im Rahmen der mündlichen Anhörung gab der pU an, es habe konsolidierende Therapien in Form einer Stammzelltransplantation bei insgesamt drei Patientinnen und Patienten gegeben, wobei es im RCT-Teil der Studie (Arm C und D) jeweils eine Person im Pola-BR-Arm und im BR-Arm gewesen sei. Darüber hinaus seien insgesamt fünf CAR-T-Zell-Therapien in der Zulassungsstudie verabreicht worden, wovon zwei Patientinnen und Patienten im Arm C und drei Patientinnen und Patienten im Arm G damit therapiert worden seien [3]. Der pU hat im Anschluss an die mündliche Anhörung Daten für eine Bewertung zu den Folgetherapien nachgereicht. Diese Daten beinhalten einen kombinierten Endpunkt aus Risiko für eine Krankheitsprogression oder Rezidiv, den Tod oder die Notwendigkeit einer Folgetherapie. Eine Differenzierung bzw. die Entnahme der relevanten Informationen zu den eingesetzten Folgetherapien ist aus diesen Daten nicht möglich. Damit bleibt unklar, wie viele Patienten und Patientinnen, aus welchem Studienarm, welche Art der Folgetherapie (z. B. antineoplastische Therapien) erhalten haben.

Somit liegen abschließend für die Datenschnitte vom 11. Oktober 2018 und 02. Januar 2020 keine zusammenfassenden Informationen zu den eingesetzten Therapiemöglichkeiten als Folgetherapie vor.

## 4.3 Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 und 02. Januar 2020 sind in Tabelle 2 dargestellt und beziehen sich auf die ITT-Population (n = 80).

Zum Zeitpunkt des nachgereichten Datenschnitts (02. Januar 2020) waren insgesamt 55 von 80 Personen (68,8 %) verstorben: das betraf in der Pola-BR-Gruppe 26 Personen (65 %) und in der BR-Gruppe 29 Personen (72,5 %). Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,4 Monate (95%-KI: 9,0; 32,0) in der Pola+BR-Gruppe und war damit 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: Pola-BR-Arm (15/26 [57,7 %]) und BR-Arm (19/29 [65,5 %]). Mittels stratifizierter Analyse für die Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie

( $\leq 12$  vs.  $> 12$  Monate) zeigte sich eine relative Risikoreduktion der Sterberate um 58 % zugunsten der Pola+BR-Gruppe (stratifizierte HR: 0,42; 95%-KI 0,24; 0,73;  $p = 0,0014$ ). Die Ergebnisse sind konsistent mit der Analyse zum Datenschnitt 11. Oktober 2018.

*Tabelle 2: Gesamtüberleben für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt 11.10.2018 und 02.01.2020)*

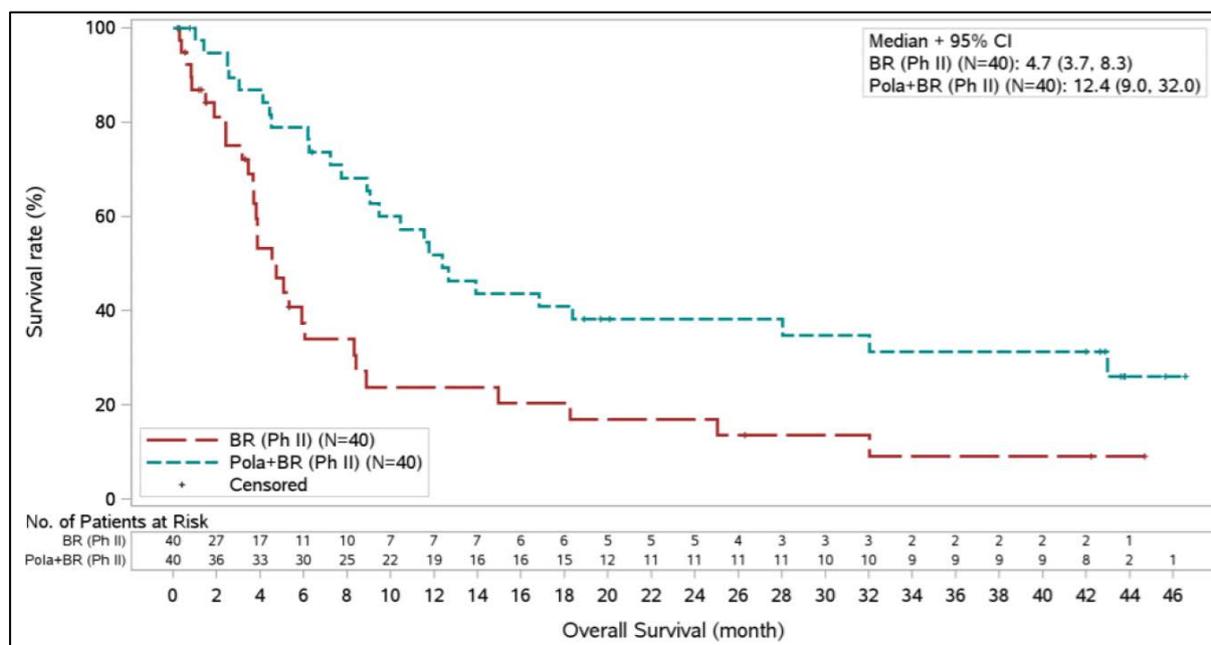
| Studie GO29365<br>(Studienarm C vs. D)                                 | Datenschnitt 11.10.2018     |                   | Datenschnitt 02.01.2020     |                   |
|--|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
|  | Pola+BR<br>N = 40           | BR<br>N = 40      | Pola+BR<br>N = 40           | BR<br>N = 40      |
| Tod, n (%)   | 24 (60,0)                   | 28 (70)           | 26 (65,0)                   | 29 (72,5)         |
| Zensurierungen <sup>1)</sup> , n (%)                                   | 16 (40)                     | 12 (30)           | 14 (35,0)                   | 11 (27,5)         |
| Medianes Überleben (Monate)<br>[95%-KI]                                | 12,4<br>[9,0; 28,0]         | 4,7<br>[3,7; 8,3] | 12,4<br>[9,0; 32,0]         | 4,7<br>[3,7; 8,3] |
| Stratifizierte HR [95%-KI] <sup>2)</sup><br>p-Wert <sup>2)</sup>       | 0,40 [0,23; 0,70]<br>0,0011 |                   | 0,42 [0,24; 0,73]<br>0,0014 |                   |
| Nicht-stratifizierte HR [95%-KI] <sup>3)</sup><br>p-Wert <sup>3)</sup> | 0,41 [0,24; 0,72]<br>0,0015 |                   | 0,43 [0,25; 0,75]<br>0,0020 |                   |

<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.

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



*Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – ITT-Population (Datenschnitt: 02. Januar 2020)*

### **Sensitivitätsanalysen**

Die post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalyse zu den Studienarmen C und D zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 mittels multiplen Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Faktoren Ann-Arbor-Stadium sowie ECOG-PS, Bulky-Erkrankung und IPI zu Baseline sind der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 zu entnehmen. Für den finalen Datenschnitt 02. Januar 2020 wurden von Seiten des pU keine diesbezüglichen Daten eingereicht.

### **Subgruppenanalysen**

Die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 sind der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 zu entnehmen. Die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 02. Januar 2020 sind im Anhang 1 dargestellt. Ergebnisdarstellungen zur Testung auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen basieren lediglich auf graphisch dargestellten Daten. Diese liefern analog zur Nutzenbewertung – bei fehlenden Interaktionstermen und dazugehörigen p-Werten – keine deskriptiven Hinweise auf relevante Subgruppeneffekte.

## **4.4 Sicherheit**

Die Ergebnisdarstellung der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt nachfolgend den Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 (90-Day-Safety-Update, FDA) sowie den in den Stellungnahmen eingereichten finalen Datenschnitt für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D. Für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurden zwar beobachtungszeitadjustierte Effektschätzer mitgeliefert, jedoch nur für eine Selektion an Sicherheitsendpunkten: SUE und UE von besonderem Interesse. Mit der Stellungnahme hat der pU Daten für UE nach Systemorganklasse und Preferred Terms ( $\geq 10\%$ ) und UE des Schweregrades  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$ ) nachgereicht.

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

Zum Datenschnitt 02. Januar 2020 traten in den Studienarmen C und D 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  $\geq 3$  war numerisch höher bei Personen, die Pola+BR erhielten (87,2 % vs. 74,8 %). Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 5 waren in etwa gleich verteilt zwischen den Studienarmen. Während zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 bei neun Personen im Studienarm Pola+BR (23,1 %) und bei 10 Personen im Studienarm BR (25,6 %) ein UE Grad 5 gemeldet wurde, waren dies zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts 02. Januar 2020 zwei Personen mehr im Pola+BR-Arm (11/39 (28,2 %)). Nähere Informationen zu den zwei zusätzlich aufgetretenen UE Grad 5 finden sich in den Studienunterlagen nicht.

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,  $p = 0,0442$ ).

In der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 wurde das Verzerrungspotential für die Sicherheitsendpunkte als hoch eingestuft. Die Gründe hierfür sind der Nutzenbewertung zu entnehmen.

Für den Datenschnitt vom 02. Januar 2020 wird das Verzerrungspotential weiterhin als hoch eingestuft, da u. a. ein Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt darstellt. In den Studienunterlagen finden sich insgesamt keine Angaben über a priori definierte konkurrierende Ereignisse und der etwaig geplanten und/ oder durchgeführten Verwendung von Competing-Risk-Modellen (z.B. Fine-Gray oder Lunn-McNeil), um diese Problematik zu adressieren. Ob und inwieweit dementsprechend potentiell konkurrierende Ereignisse in den verwendeten statistischen Methoden berücksichtigt wurden, lässt sich nicht abschließend klären.

Für die Sicherheitsendpunkte trägt zusätzlich das offene Studiendesign bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei. Zusammenfassend bleibt daher das Verzerrungspotential zum Datenschnitt 02. Januar 2020 für die Sicherheitsendpunkte als hoch zu bewerten.

Tabelle 3: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt 11.10.2018 und 02.01.2020)

| Personen mit mindestens einem ...  | Datenschnitt 11. Oktober 2018 |                          |  | Datenschnitt 02. Januar 2020 |                          |  |
|--|-------------------------------|--------------------------|--|------------------------------|--------------------------|--|
|  | 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> | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%)  | HR [95%-KI] <sup>2)3)</sup> , p-Wert <sup>2)3)</sup> |
| UE   | 39 (100)                      | 38 (97,4)                | 0,70 [0,43; 1,14], 0,1483                          | 39 (100)                     | 38 (97,4)                | 0,70 [0,43; 1,14], 0,1483                            |
| UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$   | 34 (87,2) <sup>3)</sup>       | 29 (74,4) <sup>3)</sup>  | 0,91 [0,54; 1,52], 0,7082 <sup>3)</sup>            | 34 (87,2)                    | 29 (74,4)                | 0,91 [0,54; 1,52], 0,7082                            |
| UE des NCI-CTCAE-Grades 3 <sup>4)</sup>                                      | 30 (76,9)                     | 27 (69,2)                | 0,83 [0,48; 1,43], 0,5037                          | 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                          | 22 (56,4)                    | 17 (43,6)                | 0,99 [0,52; 1,89], 0,9699                            |
| UE des NCI-CTCAE-Grades 5  | 9 (23,1) <sup>6)</sup>        | 10 (25,6) <sup>6)</sup>  | 0,77 [0,29; 2,05], 0,6062                          | 11 (28,2) <sup>7)</sup>      | 10 (25,6) <sup>7)</sup>  | 0,54 [0,21; 1,34], 0,1755                            |
| SUE  | 26 (66,7)                     | 24 (61,5)                | 0,62 [0,35; 1,11], 0,1021                          | 26 (66,7)                    | 24 (61,5)                | 0,62 [0,35; 1,11], 0,1076                            |
| UE, das zum Behandlungsabbruch führte <sup>8)</sup>                          | 13 (33,3)                     | 5 (12,8)                 | 2,79 [0,98; 7,89], 0,0442                          | 13 (33,3) <sup>9)</sup>      | 5 (12,8) <sup>9)</sup>   | 2,79 [0,98; 7,89], 0,0442                            |
| UE, das zu einer Verzögerung oder Unterbrechung der Studienmedikation führte | k. A. <sup>10)</sup>          | 15 (38,5) <sup>11)</sup> | k. A.  | 21 (53,8) <sup>11)</sup>     | 15 (38,5) <sup>11)</sup> | k. A.  |
| UE, das zu einer Reduzierung der Studienmedikation führte                    | k. A. <sup>10)</sup>          | 4 (10,3) <sup>11)</sup>  | k. A.  | 7 (17,9) <sup>11)</sup>      | 4 (10,3) <sup>11)</sup>  | 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> Angaben wurden mit der STN des pU nachgereicht.

<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: 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 dieses Ereignis 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 im BR-Arm traten nach Beginn einer Folgetherapie (NALT) auf. Im Pola-BR-Arm wurden folgende UE Grad 5 berichtet, die jeweils bei einer/m einzelnen Patientin/en gemeldet wurden: Meningoenzephalitis herpetisch, Sepsis, Hämoptyse, Lungenödem, intrakranielle Blutung, Nierenversagen und distributiver Schock, mit Ausnahme einer Pneumonie, welche bei 2 Patienten/Patientinnen berichtet wurde.

<sup>7)</sup> Im Pola-BR-Arm starben im Vergleich zum BR-Arm weniger Patientinnen und Patienten an den Folgen einer Krankheitsprogression (15 Personen vs. 19 Personen). Die Zahl der Todesfälle aufgrund von UE lag im Pola-BR-Arm bei 11 und im BR-Arm bei 10. Von den tödlichen UE im Pola-BR-Arm traten 8 während der Nachbeobachtung nach Abschluss oder Abbruch der Studienbehandlung auf, davon 5 nach Fortschreiten der Erkrankung.

<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> Im Studienbericht mit dem Datenschnitt 02. Januar 2020 zeigen sich Inkonsistenzen zwischen den Angaben in den Tabellen (13 [33,3 %] vs. 5 [12,8] und im narrativen Datenbericht (12 [30,8 %] vs. 5 [15,4 %]).

<sup>10)</sup> Auch wurden mit der STN des pU keine weiteren Daten nachgereicht.

<sup>11)</sup> In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben über die Gründe.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A. keine Angaben; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se





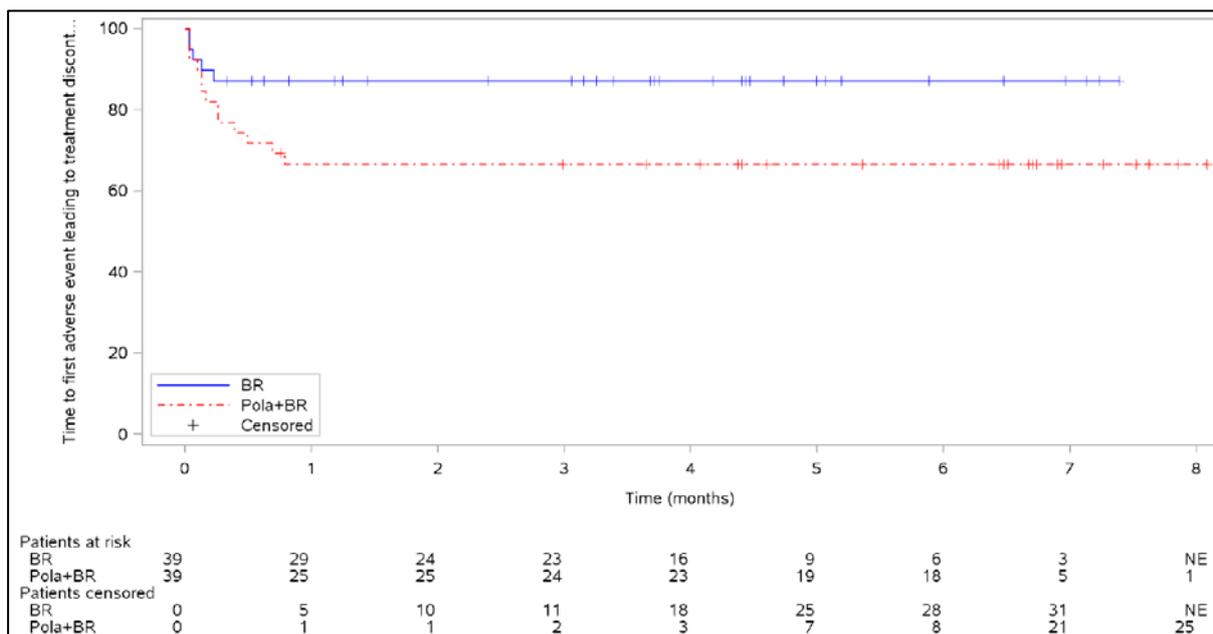


Abbildung 6: Ereigniszeitanalyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie - Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02. Januar 2020)

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

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms ( $\geq 10\%$ ) wurden vom pU mit der STN für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 nachgereicht. Die Ergebnisse für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 und 02. Januar 2020 sind in Tabelle 4 dargestellt.

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

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$ ) wurden vom pU mit der STN für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 nachgereicht. Die Ergebnisse für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 und 02. Januar 2020 sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 4: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.10.2018 und 02.01.2020)

| MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)2)</sup><br>Preferred Term <sup>1)2)</sup> | Datenschnitt 11. Oktober 2018 |                         |                                      | Datenschnitt 02. Januar 2020 |                         |                                      |
|--|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|  | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%)  | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>3)</sup> | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>3)</sup> |
| <b>Erkrankungen des<br/>Gastrointestinaltraktes</b>                        | <b>32 (82,1)</b>              | <b>26 (66,7)</b>        | <b>1,07 [0,63; 1,81], 0,8121</b>     | <b>32 (82,1)</b>             | <b>26 (66,7)</b>        | <b>1,07 [0,63; 1,81], 0,8121</b>     |
| Diarrhoe   | 16 (41,0)                     | 11 (28,2)               | 1,17 [0,54; 2,52], 0,6962            | 16 (41,0)                    | 11 (28,2)               | 1,17 [0,54; 2,52], 0,6962            |
| Übelkeit   | 12 (30,8)                     | 16 (41,0)               | 0,58 [0,72; 1,23], 0,1505            | 12 (30,8)                    | 16 (41,0)               | 0,58 [0,72; 1,23], 0,1505            |
| Obstipation  | 7 (17,9)                      | 8 (20,5)                | 0,75 [0,27; 2,09], 0,5820            | 7 (17,9)                     | 8 (20,5)                | 0,75 [0,27; 2,09], 0,5820            |
| Erbrechen  | 7 (17,9)                      | 5 (12,8)                | 1,24 [0,39; 3,93], 0,7169            | 7 (17,9)                     | 5 (12,8)                | 1,24 [0,39; 3,93], 0,7169            |
| Abdominelle Schmerzen  | 4 (10,3)                      | 4 (10,3)                | 0,86 [0,21; 3,45], 0,8290            | 4 (10,3)                     | 4 (10,3)                | 0,86 [0,21; 3,45], 0,8290            |
| Obere Bauchschmerzen   | 5 (12,8)                      | 2 (5,1)                 | 2,15 [0,42; 11,12], 0,3482           | 5 (12,8)                     | 2 (5,1)                 | 2,15 [0,42; 11,12], 0,3482           |
| Stomatitis   | 3 (7,7)                       | 4 (10,3)                | 0,53 [0,12; 2,37], 0,3979            | 3 (7,7)                      | 4 (10,3)                | 0,53 [0,12; 2,37], 0,3979            |
| <b>Erkrankungen des Bluts und<br/>des lymphatischen Systems</b>            | <b>32 (82,1)</b>              | <b>25 (64,1)</b>        | <b>1,14 [0,67; 1,95], 0,6375</b>     | <b>32 (82,1)</b>             | <b>25 (64,1)</b>        | <b>1,14 [0,67; 1,95], 0,6375</b>     |
| Neutropenie  | 21 (53,8)                     | 15 (38,5)               | 1,05 [0,53; 2,07], 0,8924            | 21 (53,8)                    | 15 (38,5)               | 1,05 [0,53; 2,07], 0,8924            |
| Thrombozytopenie   | 19 (48,7)                     | 12 (30,8)               | 1,30 [0,63; 2,68], 0,4797            | 19 (48,7)                    | 12 (30,8)               | 1,30 [0,63; 2,68], 0,4797            |
| Anämie   | 21 (53,8)                     | 10 (25,6)               | 1,64 [0,77; 3,53], 0,1977            | 21 (53,8)                    | 10 (25,6)               | 1,64 [0,77; 3,53], 0,1977            |
| Febrile Neutropenie  | 4 (10,3)                      | 5 (12,8)                | 0,67 [0,17; 2,72], 0,5754            | 5 (12,8)                     | 5 (12,8)                | 0,78 [0,21; 2,97], 0,7181            |
| Leukopenie   | 5 (12,8)                      | 5 (12,8)                | 0,77 [0,22; 2,68], 0,6779            | 5 (12,8)                     | 5 (12,8)                | 0,77 [0,22; 2,68], 0,6779            |
| Lymphopenie  | 5 (12,8)                      | 0                       | > 999,99 [0,00; NE], 0,0246          | 5 (12,8)                     | 0                       | > 999,99 [0,00; NE], 0,0246          |

|  | Datenschnitt 11. Oktober 2018 |                         |                                      | Datenschnitt 02. Januar 2020 |                         |                                      |
|--|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| 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],<br>p-Wert <sup>3)</sup> | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>3)</sup> |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>        | <b>27 (69,2)</b>              | <b>25 (64,1)</b>        | <b>0,86 [0,49; 1,50], 0,5908</b>     | <b>27 (69,2)</b>             | <b>25 (64,1)</b>        | <b>0,86 [0,49; 1,50], 0,5908</b>     |
| Fatigue  | 14 (35,9)                     | 14 (35,9)               | 0,76 [0,36; 1,60], 0,4630            | 14 (35,9)                    | 14 (35,9)               | 0,76 [0,36; 1,60], 0,4630            |
| Pyrexie  | 13 (33,3)                     | 9 (23,1)                | 1,36 [0,58; 3,20], 0,4777            | 13 (33,3)                    | 9 (23,1)                | 1,36 [0,58; 3,20], 0,4777            |
| Asthenie   | 4 (10,3)                      | 6 (15,4)                | 0,49 [0,14; 1,77], 0,2698            | 4 (10,3)                     | 6 (15,4)                | 0,49 [0,14; 1,77], 0,2698            |
| Schüttelfrost  | 4 (10,3)                      | 3 (7,7)                 | 0,83 [0,17; 4,12], 0,8179            | 4 (10,3)                     | 3 (7,7)                 | 0,83 [0,17; 4,12], 0,8179            |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                             | <b>21 (53,8)</b>              | <b>20 (51,3)</b>        | <b>0,53 [0,27; 1,02], 0,0544</b>     | <b>21 (53,8)</b>             | <b>20 (51,3)</b>        | <b>0,53 [0,27; 1,02], 0,0544</b>     |
| Pneumonie  | 5 (12,8)                      | 4 (10,3)                | 0,78 [0,19; 3,13], 0,7229            | 7 (17,9)                     | 5 (12,8)                | 0,60 [0,16; 2,24], 0,4399            |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                               | <b>18 (46,2)</b>              | <b>18 (46,2)</b>        | <b>0,86 [0,45; 1,67], 0,6641</b>     | <b>18 (46,2)</b>             | <b>18 (46,2)</b>        | <b>0,86 [0,45; 1,67], 0,6641</b>     |
| Verminderter Appetit   | 10 (25,6)                     | 8 (20,5)                | 1,02 [0,40; 2,60], 0,9653            | 10 (25,6)                    | 8 (20,5)                | 1,02 [0,40; 2,60], 0,9653            |
| Hypokaliämie   | 4 (10,3)                      | 3 (7,7)                 | 1,16 [0,26; 5,21], 0,8428            | 4 (10,3)                     | 3 (7,7)                 | 1,16 [0,26; 5,21], 0,8428            |
| Hypoalbuminämie  | 5 (12,8)                      | 2 (5,1)                 | 1,92 [0,37; 10,02], 0,4288           | 5 (12,8)                     | 2 (5,1)                 | 1,92 [0,37; 10,02], 0,4288           |
| Hypomagnesiämie  | 1 (2,6)                       | 4 (10,3)                | 0,18 [0,02; 1,67], 0,0926            | 1 (2,6)                      | 4 (10,3)                | 0,18 [0,02; 1,67], 0,0926            |

|  | Datenschnitt 11. Oktober 2018 |                         |                                      | Datenschnitt 02. Januar 2020 |                         |                                      |
|--|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| 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],<br>p-Wert <sup>3)</sup> | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>3)</sup> |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                      | <b>20 (51,3)</b>              | <b>11 (28,2)</b>        | <b>1,85 [0,86; 3,96], 0,1105</b>     | <b>20 (51,3)</b>             | <b>11 (28,2)</b>        | <b>1,85 [0,86; 3,96], 0,1105</b>     |
| Periphere Neuropathie  | 9 (23,1)                      | 1 (2,6)                 | 7,55 [0,95; 59,68], 0,0240           | 9 (23,1)                     | 1 (2,6)                 | 7,55 [0,95; 59,68], 0,0240           |
| Schwindelgefühl  | 5 (12,8)                      | 3 (7,7)                 | 1,39 [0,33; 5,85], 0,6530            | 5 (12,8)                     | 3 (7,7)                 | 1,39 [0,33; 5,85], 0,6530            |
| Periphere sensorische Neuropathie  | 6 (15,4)                      | 0                       | > 999,99 [0,00; NE], 0,0297          | 6 (15,4)                     | 0                       | > 999,99 [0,00; NE], 0,0297          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>          | <b>15 (38,5)</b>              | <b>16 (41,0)</b>        | <b>0,49 [0,24; 1,02], 0,0537</b>     | <b>15 (38,5)</b>             | <b>16 (41,0)</b>        | <b>0,49 [0,24; 1,02], 0,0537</b>     |
| Husten   | 6 (15,4)                      | 8 (20,5)                | 0,32 [0,11; 0,99], 0,0387            | 6 (15,4)                     | 8 (20,5)                | 0,32 [0,11; 0,99], 0,0387            |
| Pleuraerguss   | 2 (5,1)                       | 4 (10,3)                | 0,32 [0,06; 1,78], 0,1713            | 2 (5,1)                      | 4 (10,3)                | 0,32 [0,06; 1,78], 0,1713            |
| <b>Untersuchungen</b>  | <b>16 (41,0)</b>              | <b>13 (33,3)</b>        | <b>0,58 [0,26; 1,29], 0,1796</b>     | <b>16 (41,0)</b>             | <b>13 (33,3)</b>        | <b>0,58 [0,26; 1,29], 0,1796</b>     |
| Gewicht vermindert   | 5 (12,8)                      | 3 (7,7)                 | 0,96 [0,23; 4,10], 0,9598            | 5 (12,8)                     | 3 (7,7)                 | 0,96 [0,23; 4,10], 0,9598            |
| Blut-Kreatinin erhöht  | 2 (5,1)                       | 4 (10,3)                | 0,35 [0,06; 1,94], 0,2103            | 2 (5,1)                      | 4 (10,3)                | 0,35 [0,06; 1,94], 0,2103            |
| Thrombozytenzahl vermindert  | 4 (10,3)                      | 2 (5,1)                 | 1,06 [0,17; 6,48], 0,9488            | 4 (10,3)                     | 2 (5,1)                 | 1,06 [0,17; 6,48], 0,9488            |
| Leukozyten vermindert  | 1 (2,6)                       | 4 (10,3)                | 0,15 [0,02; 1,33], 0,0487            | 1 (2,6)                      | 4 (10,3)                | 0,15 [0,02; 1,33], 0,0487            |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>              | <b>16 (41,0)</b>              | <b>11 (28,2)</b>        | <b>1,11 [0,50; 2,44], 0,7967</b>     | <b>16 (41,0)</b>             | <b>11 (28,2)</b>        | <b>1,11 [0,50; 2,44], 0,7967</b>     |
| Rückenschmerzen  | 2 (5,1)                       | 4 (10,3)                | 0,36 [0,07; 1,99], 0,2231            | 2 (5,1)                      | 4 (10,3)                | 0,36 [0,07; 1,99], 0,2231            |

|  | Datenschnitt 11. Oktober 2018 |                         |                                      | Datenschnitt 02. Januar 2020 |                         |                                      |
|--|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| 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],<br>p-Wert <sup>3)</sup> | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>3)</sup> |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                  | <b>12 (30,8)</b>              | <b>11 (28,2)</b>        | <b>0,73 [0,31; 1,70], 0,4627</b>     | <b>12 (30,8)</b>             | <b>11 (28,2)</b>        | <b>0,73 [0,31; 1,70], 0,4627</b>     |
| Pruritus   | 5 (12,8)                      | 4 (10,3)                | 0,93 [0,25; 3,48], 0,9127            | 5 (12,8)                     | 4 (10,3)                | 0,93 [0,25; 3,48], 0,9127            |
| Hautausschlag  | 2 (5,1)                       | 5 (12,8)                | 0,33 [0,06; 1,71], 0,1644            | 2 (5,1)                      | 5 (12,8)                | 0,33 [0,06; 1,71], 0,1644            |
| <b>Vaskuläre Erkrankungen</b>  | <b>7 (17,9)</b>               | <b>12 (30,8)</b>        | <b>0,38 [0,15; 0,98], 0,0379</b>     | <b>7 (17,9)</b>              | <b>12 (30,8)</b>        | <b>0,38 [0,15; 0,98], 0,0379</b>     |
| Hypotonie  | 3 (7,7)                       | 5 (12,8)                | 0,42 [0,10; 1,80], 0,2305            | 3 (7,7)                      | 5 (12,8)                | 0,42 [0,10; 1,80], 0,2305            |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>   | <b>8 (20,5)</b>               | <b>6 (15,4)</b>         | <b>1,07 [0,37; 3,12], 0,8982</b>     | <b>8 (20,5)</b>              | <b>6 (15,4)</b>         | <b>1,07 [0,37; 3,12], 0,8982</b>     |
| <b>Herzerkrankungen</b>  | <b>3 (7,7)</b>                | <b>8 (20,5)</b>         | <b>0,33 [0,08; 1,30], 0,0963</b>     | <b>3 (7,7)</b>               | <b>8 (20,5)</b>         | <b>0,33 [0,08; 1,30], 0,0963</b>     |
| Vorhofflimmern   | 0                             | 4 (10,3)                | < 0,01 [0,00; NE], 0,0280            | 0                            | 4 (10,3)                | < 0,01 [0,00; NE], 0,0280            |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>  | <b>4 (10,3)</b>               | <b>7 (17,9)</b>         | <b>0,40 [0,12; 1,38], 0,1333</b>     | <b>4 (10,3)</b>              | <b>7 (17,9)</b>         | <b>0,40 [0,12; 1,38], 0,1333</b>     |

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen einer/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: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 5: UE des Schweregrades  $\geq 3$  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 und 02.01.2020)

| MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)2)</sup><br>Preferred Term <sup>1)2)</sup>  | Datenschnitt 11. Oktober 2018 |                         |                                   | Datenschnitt 02. Januar 2020 |                         |                                   |
|---|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|   | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%)  | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI], p-Wert <sup>3)</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 Gastrointestinaltraktes</b>                             | <b>9 (23,1)</b>               | <b>5 (12,8)</b>         | <b>0,93 [0,29; 3,00], 0,9046</b>  | <b>9 (23,1)</b>              | <b>5 (12,8)</b>         | <b>0,93 [0,29; 3,00], 0,9046</b>  |
| Diarrhoe  | 1 (2,6)                       | 2 (5,1)                 | 0,39 [0,04; 4,40], 0,4326         | 1 (2,6)                      | 2 (5,1)                 | 0,39 [0,04; 4,40], 0,4326         |
| Blutung aus<br>Zwölffingerdarmgeschwür                                      | 2 (5,1)                       | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,4795    | 2 (5,1)                      | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,4795    |
| <b>Erkrankungen des Bluts und<br/>des lymphatischen Systems</b>             | <b>28 (71,8)</b>              | <b>22 (56,4)</b>        | <b>1,12 [0,63; 1,99], 0,6887</b>  | <b>28 (71,8)</b>             | <b>22 (56,4)</b>        | <b>1,12 [0,63; 1,99], 0,6887</b>  |
| Neutropenie   | 18 (46,2)                     | 13 (33,3)               | 1,08 [0,52; 2,23], 0,8408         | 18 (46,2)                    | 13 (33,3)               | 1,08 [0,52; 2,23], 0,8408         |
| Thrombozytopenie  | 15 (38,5)                     | 9 (23,1)                | 1,12 [0,48; 2,61], 0,7867         | 15 (38,5)                    | 9 (23,1)                | 1,12 [0,48; 2,61], 0,7867         |
| Anämie  | 11 (28,2)                     | 7 (17,9)                | 1,22 [0,46; 3,21], 0,6895         | 11 (28,2)                    | 7 (17,9)                | 1,22 [0,46; 3,21], 0,6895         |
| Febrile Neutropenie   | 4 (10,3)                      | 5 (12,8)                | 0,67 [0,17; 2,72], 0,5754         | 4 (10,3)                     | 5 (12,8)                | 0,67 [0,17; 2,72], 0,5754         |
| Leukopenie  | 3 (7,7)                       | 3 (7,7)                 | 0,70 [0,14; 3,53], 0,6653         | 3 (7,7)                      | 3 (7,7)                 | 0,70 [0,14; 3,53], 0,6653         |
| Lymphopenie   | 5 (12,8)                      | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,0259    | 5 (12,8)                     | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,0259    |
| Panzytopenie  | 2 (5,1)                       | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,3954    | 2 (5,1)                      | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,3954    |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und<br/>Beschwerden am<br/>Verabreichungsort</b> | <b>2 (5,1)</b>                | <b>5 (12,8)</b>         | <b>0,28 [0,05; 1,47], 0,1082</b>  | <b>2 (5,1)</b>               | <b>5 (12,8)</b>         | <b>0,28 [0,05; 1,47], 0,1082</b>  |

|  | Datenschnitt 11. Oktober 2018 |                         |                                   | Datenschnitt 02. Januar 2020 |                         |                                   |
|--|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 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> | 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>0,32 [0,12; 0,83], 0,0145</b>  | <b>12 (30,8)</b>             | <b>12 (30,8)</b>        | <b>0,32 [0,12; 0,83], 0,0145</b>  |
| Pneumonie  | 3 (7,7)                       | 1 (2,6)                 | 1,38 [0,12; 15,61], 0,7933        | 2 (5,1)                      | 4 (10,3)                | 0,64 [0,09; 4,66], 0,6615         |
| Sepsis   | 2 (5,1)                       | 2 (5,1)                 | 0,30 [0,03; 3,35], 0,2995         | 2 (5,1)                      | 2 (5,1)                 | 0,30 [0,03; 3,35], 0,2995         |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                               | <b>4 (10,3)</b>               | <b>2 (5,1)</b>          | <b>1,73 [0,32; 9,45], 0,5233</b>  | <b>4 (10,3)</b>              | <b>2 (5,1)</b>          | <b>1,73 [0,32; 9,45], 0,5233</b>  |
| Hypokaliämie   | 3 (7,7)                       | 1 (2,6)                 | 2,72 [0,28; 26,17], 0,3666        | 3 (7,7)                      | 1 (2,6)                 | 2,72 [0,28; 26,17], 0,3666        |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                      | <b>3 (7,7)</b>                | <b>4 (10,3)</b>         | <b>0,61 [0,12; 3,07], 0,5453</b>  | <b>3 (7,7)</b>               | <b>4 (10,3)</b>         | <b>0,61 [0,12; 3,07], 0,5453</b>  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>          | <b>3 (7,7)</b>                | <b>2 (5,1)</b>          | <b>1,14 [0,19; 6,91], 0,8893</b>  | <b>3 (7,7)</b>               | <b>2 (5,1)</b>          | <b>1,14 [0,19; 6,91], 0,8893</b>  |
| Pleuraerguss   | 0                             | 2 (5,1)                 | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,0861      | 0                            | 2 (5,1)                 | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,0861      |
| <b>Untersuchungen</b>  | <b>6 (15,4)</b>               | <b>6 (15,4)</b>         | <b>0,31 [0,08; 1,27], 0,0866</b>  | <b>6 (15,4)</b>              | <b>6 (15,4)</b>         | <b>0,31 [0,08; 1,27], 0,0866</b>  |
| Lymphozytenzahl vermindert   | 1 (2,6)                       | 3 (7,7)                 | 0,23 [0,02; 2,20], 0,1629         | 1 (2,6)                      | 3 (7,7)                 | 0,23 [0,02; 2,20], 0,1629         |
| Thrombozytenzahl vermindert  | 2 (5,1)                       | 1 (2,6)                 | 0,81 [0,05; 12,93], 0,8794        | 2 (5,1)                      | 1 (2,6)                 | 0,81 [0,05; 12,93], 0,8794        |
| Leukozytenzahl vermindert  | 1 (2,6)                       | 4 (10,3)                | 0,14 [0,02; 1,25], 0,0401         | 1 (2,6)                      | 4 (10,3)                | 0,14 [0,02; 1,25], 0,0401         |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                  | <b>1 (2,6)</b>                | <b>4 (10,3)</b>         | <b>0,18 [0,02; 1,69], 0,0964</b>  | <b>1 (2,6)</b>               | <b>4 (10,3)</b>         | <b>0,18 [0,02; 1,69], 0,0964</b>  |
| Hautausschlag  | 0                             | 3 (7,7)                 | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,0709      | 0                            | 3 (7,7)                 | < 0,01 [0,00; n. a.], 0,0709      |

|  | Datenschnitt 11. Oktober 2018 |                         |  | Datenschnitt 02. Januar 2020 |                         |  |
|--|-------------------------------|-------------------------|--|------------------------------|-------------------------|--|
| 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>        | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI], p-Wert <sup>3)</sup>        |
| <b>Vaskuläre Erkrankungen</b>  | <b>6 (15,4)</b>               | <b>0</b>                | <b>&gt; 999,99 [0,00; n. a.], 0,0288</b> | <b>6 (15,4)</b>              | <b>0</b>                | <b>&gt; 999,99 [0,00; n. a.], 0,0288</b> |
| Hypotonie  | 2 (5,1)                       | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,2453           | 2 (5,1)                      | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,2453           |
| Hypertonie   | 2 (5,1)                       | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,1658           | 2 (5,1)                      | 0                       | > 999,99 [0,00; n. a.], 0,1658           |
| <b>Herzerkrankungen</b>  | <b>1 (2,6)</b>                | <b>2 (5,1)</b>          | <b>0,99 [0,06; 15,78], 0,9927</b>        | <b>1 (2,6)</b>               | <b>2 (5,1)</b>          | <b>0,99 [0,06; 15,78], 0,9927</b>        |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht<br/>spezifizierte Neubildungen<br/>(einschließlich Zysten und<br/>Polypen)</b> | <b>1 (2,6)</b>                | <b>2 (5,1)</b>          | <b>&lt; 0,01 [0,00; n. a.], 0,1015</b>   | <b>2 (5,1)</b>               | <b>2 (5,1)</b>          | <b>&lt; 0,01 [0,00; n. a.], 0,0455</b>   |

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

<sup>2)</sup> Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade  $\geq 3$  separat dar. Die Darstellung erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU im CSR (Datenschnitt: 02. Januar 2020). Ein UE CTCAE-Grad 5 trat bei 11 Personen im Pola+BR-Arm und bei 10 Personen im BR-Arm auf.

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

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Systemorganklasse und Preferred Terms ( $\geq 5\%$ ) für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 finden sich in der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020. Mit der STN hat der pU Daten für den Datenschnitt vom 02. Januar 2020 nachgereicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02.01.2020)

| MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup><br>Preferred Term <sup>1)</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>13 (33,3)</b>             | <b>12 (30,8)</b>        | <b>0,39 [0,15; 1,00], 0,0424</b>         |
| Pneumonie  | 4 (10,3)                     | 4 (10,3)                | 0,58 [0,13; 2,59], 0,4694                |
| Sepsis   | 2 (5,1)                      | 2 (5,1)                 | 0,32 [0,03; 3,58], 0,3309                |
| <b>Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>  | <b>7 (17,9)</b>              | <b>5 (12,8)</b>         | <b>1,21 [0,35; 4,17], 0,7656</b>         |
| Febrile Neutropenie  | 5 (12,8)                     | 4 (10,3)                | 1,09 [0,26; 4,64], 0,9027                |
| 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 (5,1)                      | 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>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b> | <b>2 (5,1)</b>               | <b>1 (2,6)</b>          | <b>0,35 [0,02; 5,89], 0,4504</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 einer/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> Effektschätzer und p-Werte beziehen sich auf die Angaben in den vom pU eingereichten Zusatzanalysen. Angaben über zugrunde gelegte Teststatistiken fehlen.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

In der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 sind die UE von besonderem Interesse (AESI) sowie die vom pU ausgewählten UE mit dem Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 dargestellt. Fehlende Daten sowie Inkonsistenzen in der Wahl der a priori gewählten UE und tatsächlich analysierten UE, wie in der Nutzenbewertung angemerkt ist, wurden von Seiten des pU nicht nachgeliefert bzw. behoben. In der Tabelle 7 sind die AESI mit Datenschnitt vom 02. Januar 2020 dargestellt.

Während für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 das AESI Genotoxizität/Karzinogenität (Myelodysplastisches Syndrom) zusammengefasst wurde, ist dieses im vorliegenden Datenschnitt getrennt betrachtet ausgewertet. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, ob das Myelodysplastische Syndrom im Datenschnitt vom 02. Januar 2020 auch unter dem Aspekt Genotoxizität/Karzinogenität berücksichtigt wurde.

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 fünf 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 7: (Prä-)spezifizierte UE von besonderem Interesse für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02.01.2020)*

| AESI   | Pola+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI], p-Wert <sup>14)</sup> |
|--|------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 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 <sup>6)</sup>   | 2 (5,1)                      | 2 (5,1)                 | 0,16 [0,01; 1,84], 0,0964          |
| Myelodysplastisches Syndrom  | 1 (2,6)                      | 1 (2,6)                 | k. A.                              |
| 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.                              |

| AESI  | Polat+BR<br>(N = 39)<br>n (%) | BR<br>(N = 39)<br>n (%) | HR [95%-KI], p-Wert <sup>14)</sup> |
|---|-------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Erregers durch das Studienmedikament | k. A.                         | k. A.                   | k. A.                              |
| 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          |
| 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     |
| Opportunistische Infektionen <sup>13)</sup>                                     | 4 (10,3)                      | 2 (5,1)                 | k. A.                              |

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

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

<sup>3)</sup> Systemorganklasse (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 Erkrankungen 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 die 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. Es ist unklar, ob diese nicht erfasst wurden oder nicht aufgetreten sind.

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

<sup>13)</sup> Opportunistische Infektionen umfassen folgenden PT: Zytomegalie-Virus-Infektion, zerebrale Toxoplasmose, oropharyngeale Candidiasis, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Lungenentzündung zytomegaloviral, Lungenmykose

<sup>14)</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; SMQ: Standardised MedDRA Query; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

## 4.5 Charakterisierung der Endpunkte

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

| Endpunktkategorie Morbidität |  |
|------------------------------|--|
| Endpunkt                     | Komplettes Ansprechen  |
| <b>Operationalisierung</b>   | <p>Das komplette Ansprechen (CR, Complete Response) zum PRA war für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) als primärer Endpunkt präspezifiziert.</p> <p>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. Ein CR auf PET-CT-Basis liegt vor, wenn alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die für die Bewertung ausgewählten Lymphknoten/Läsionen müssen in der Längsachse <math>\leq 1,5</math> cm sein und es darf keine extralymphatische Manifestation der Erkrankung vorliegen.</li> <li>• Beurteilung der Nicht-Zielläsion: nicht zutreffend</li> <li>• Beurteilung vorhandener Organvergrößerungen: nicht zutreffend</li> <li>• Es sind keine neuen Läsionen aufgetreten.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Die Beurteilung des kompletten Ansprechens sollte zunächst gemäß Protokollversion 2.0 (27. April 2015) anhand der Lugano-Klassifikation nach Cheson et al. (2014) [1] 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. 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.</p> <p>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.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>PET-CT-Scans wurden standardisiert 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.</p> |

| <b>Endpunktkategorie Morbidität</b> |  |
|-------------------------------------|--|
|                                     | <p><b>Auswertungspopulation</b></p> <p>Für die Nutzenbewertung ist die ITT-Population die relevante Auswertungspopulation. Die Auswertung basiert auf den nach dem präspezifizierten Faktor „Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie“ stratifizierten Analysen zum Zeitpunkt des PRA.</p>  |
| <b>Bewertung</b>                    | <p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin wird die Auswertung bezogen auf die ITT-Population als relevant angesehen, da sie alle Personen umfasst, für die eine Behandlung mit Polatuzumab Vedotin vorgesehen war.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Der Endpunkt komplette Ansprechen zum PRA ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und kann für die Therapieentscheidung relevant sein. 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 in den Studienunterlagen nicht. Diese 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.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Der Endpunkt „Komplettes Ansprechen zum PRA“ wird als nicht patientenrelevant bewertet (siehe Nutzenbewertung). Da es sich bei dem kompletten Ansprechen um einen Endpunkt handelt, der eine unklare Relevanz bezüglich Prognose und Therapieentscheidung hat, erfolgt eine ergänzende Darstellung des Endpunktes. Demzufolge wird die Bewertung des kompletten Ansprechens zum PRA (primärer Endpunkt) durch das IRC ergänzend dargestellt.</p> |

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; PRA: Primary Response Assessment

## 4.6 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der Studie GO29365 wird als hoch eingeschätzt (siehe Nutzenbewertung). Das Verzerrungspotential für den ergänzend dargestellten Endpunkt komplettes Ansprechen zum PRA wird als hoch eingestuft (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Verzerrungspotential des Endpunkts „Komplettes Ansprechen zum PRA“ 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 |
|-------------------------------|---------------------|------------------|---|---|----------------------|
| Komplettes Ansprechen zum PRA | Nein <sup>1)</sup>  | Ja <sup>2)</sup> | Nein  | Ja <sup>3)4)5)</sup>                                    | Hoch                 |

<sup>1)</sup> Bei der Studie handelt es sich um ein offenes Studiendesign. Patienten und Behandler waren unverblindet. Das komplette Ansprechen mittels PET-CT wurde durch das verblindete IRC 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 beurteilt.

<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> Weitere Angaben zu körperlichen Untersuchungen 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.

<sup>4)</sup> Zwischen den Studienarmen zeigen sich Imbalancen bezüglich fehlender bzw. nicht-evaluierbarer Patientendaten zum kompletten Ansprechen zum PRA (Pola+BR: 9/40 [22,5 %] vs. 26/40 [65,0 %]). Die Gründe, warum diese Patientendaten fehlen bzw. nicht evaluiert werden können, werden nicht dargelegt.

<sup>5)</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.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## 4.7 Statistische Methoden

### Statistische Analysen

Für die Analyse des kompletten Ansprechens werden die Raten mit einem zweiseitigen 95 % exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall zusammengefasst.

Ein Vergleich der CR-Raten für den Pola-BR- und den BR-Arm wurde unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Tests mit entsprechendem 95%-KI durchgeführt, der für den Stratifizierungsfaktor (Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie ≤ 12 vs. > 12 Monate) adjustiert wurde.

Patienten und Patientinnen, bei denen (aus welchem Grund auch immer) keine Response-Beurteilung erfolgte, wurden als Non-Responder betrachtet.

Es wurden keine Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen für das komplette Ansprechen zum PRA präspezifiziert.

### 4.8 Ergebnisse zum kompletten Ansprechen

Im randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL mit einem kompletten Ansprechen zum PRA, durch PET-CT vom IRC beurteilt, im Pola-BR-Arm (Studienarm C: 40,0 % [16/40 Personen]; 95%-KI: 24,9 %; 56,7 %) höher als bei Patientinnen und Patienten im BR-Arm (Studienarm D: 17,5 % [7/40 Personen], 95%-KI: 7,3 %, 32,8 %). Der Unterschied in den CR-Raten zwischen den Armen war statistisch signifikant ( $\Delta$  22,5 %;  $p = 0,0261$ , CMH-Chi-Quadrat).

*Tabelle 10: Ergebnisse zum kompletten Ansprechen zum PRA (PET, IRC) für den randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie – Sicherheitspopulation (Datenschnitt 30.04.2018)*

| Studie GO29365<br>(Studienarm C vs. D)  | Datenschnitt 30.04.2018          |                                |
|---|----------------------------------|--------------------------------|
|   | Pola+BR<br>N = 40                | BR<br>N = 40                   |
| Ansprechrate <sup>1)2)</sup> (n/N)<br>[95%-KI]                                    | 40 % (16/40)<br>[24,86; 56,67]   | 17,5 % (7/40)<br>[7,34; 32,78] |
| Unterschied in der Ansprechrate<br>[95%-KI] <sup>3)</sup><br>p-Wert <sup>4)</sup> | 22,50<br>[2,62; 40,22]<br>0,0261 |                                |
| ARR [95%-KI] <sup>5)</sup>  | 0,23 [0,03; 0,42]                |                                |
| RR [95%-KI] <sup>5)</sup>   | 2,29 [1,06; 4,95]                |                                |
| OR [95%-KI] <sup>5)</sup>   | 3,19 [1,07; 9,52]                |                                |

<sup>1)</sup> 95%-KI basierend auf der Clopper-Pearson-Methode.

<sup>2)</sup> Zwischen den Studienarmen zeigen sich Imbalancen bezüglich fehlender bzw. nicht-evaluierbarer Patientendaten zum kompletten Ansprechen zum PRA (Pola+BR: 9/40 [22,5 %] vs. 26/40 [65,0 %]). Die Gründe, warum diese Patientendaten fehlen bzw. nicht evaluiert werden können, werden nicht dargelegt.

<sup>3)</sup> 95%-KI basierend nach Wilson.

<sup>4)</sup> P-Werte basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiziert Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie ≤ 12 vs > 12 Monate.

<sup>5)</sup> Angaben aus Modul 4, Dossier.

Abkürzungen: k. A. keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio

## 5 Zusammenfassung

In der Zusammenschau der in der Nutzenbewertung zu Polatuzumab Vedotin dargestellten Ergebnisse beauftragte der Unterausschuss Arzneimittel eine Bewertung und Darstellung der mit dem Stellungnahmeverfahren eingegangenen ergänzenden Informationen seitens des pU.

### Dauer des Follow-up

In der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 betrug die Dauer der medianen Nachbeobachtung zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 im Studienarm D (BR) 24,4 Monate. Für den Studienarm C (Pola+BR) lagen zu diesem Datenschnitt keine Angaben vor. Auch wurden mit der Stellungnahme keine weiteren Daten durch den pU nachgereicht. Zum finalen Datenschnitt 02. Januar 2020 des randomisiert kontrollierten Vergleichs betrug die mediane Nachbeobachtung im Studienarm D (BR) 42,2 Monate und im Studienarm C (Pola+BR) 42,9 Monate.

### Folgetherapien

In der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 wurde darauf hingewiesen, dass Informationen zu den eingesetzten Folgetherapien für den bewertungsrelevanten Vergleich der Studienarme C und D nicht vorliegen. Auch abschließend liegen für die Datenschnitte vom 11. Oktober 2018 und 02. Januar 2020 keine zusammenfassenden Informationen zu den eingesetzten Therapiemöglichkeiten als Folgetherapie vor.

## **Gesamtüberleben**

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 werden durch den Datenschnitt vom 02. Januar 2020 bestätigt.

## **Sicherheit**

Zum Datenschnitt 02. Januar 2020 traten in den Studienarmen C und D 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  $\geq 3$  war numerisch höher bei Personen, die Pola+BR erhielten, als bei Personen, die nur BR bekamen (87,2 % vs. 74,8 %). Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 5 waren in etwa gleich verteilt zwischen den Studienarmen. Während zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 bei neun Personen im Studienarm Pola+BR (23,1 %) und bei 10 Personen im Studienarm BR (25,6 %) ein UE Grad 5 gemeldet wurde, waren dies zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts 02. Januar 2020 zwei Personen mehr im Pola+BR-Arm (11/39 (28,2 %)). Nähere Informationen zu den zwei zusätzlich aufgetretenen UE Grad 5 finden sich in den Studienunterlagen nicht.

In der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 sind die UE von besonderem Interesse (AESI) sowie die vom pU ausgewählten UE mit dem Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 dargestellt. Fehlende Daten sowie Inkonsistenzen in der Wahl der a priori gewählten UE und tatsächlich analysierten UE, wie in der Nutzenbewertung angemerkt ist, wurden von Seiten des pU nicht nachgeliefert bzw. behoben. Während für den Datenschnitt 11. Oktober 2018 das AESI Genotoxizität/Karzinogenität (Myelodysplastisches Syndrom) zusammengefasst wurde, ist dieses im vorliegenden Datenschnitt getrennt betrachtet ausgewertet worden. Es kann daher nicht abschließend beurteilt werden, ob zum Datenschnitt 02. Januar 2020 das Myelodysplastische Syndrom auch unter dem Aspekt Genotoxizität/Karzinogenität berücksichtigt wurde.

Für den Datenschnitt vom 02. Januar 2020 wird das Verzerrungspotential weiterhin als hoch eingestuft, da u. a. ein Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt darstellt. In den Studienunterlagen finden sich insgesamt keine Angaben über a priori definierte konkurrierende Ereignisse und der etwaig geplanten und/ oder durchgeführten Verwendung von Competing-Risk-Modellen (z.B. Fine-Gray oder Lunn-McNeil), um diese Problematik zu adressieren. Ob und inwieweit dementsprechend potentiell konkurrierende Ereignisse in den verwendeten statistischen Methoden berücksichtigt wurden, lässt sich nicht abschließend klären. Für die Sicherheitsendpunkte trägt zusätzlich das offene Studiendesign bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei. Zusammenfassend bleibt daher das Verzerrungspotential zum Datenschnitt 02. Januar 2020 für die Sicherheitsendpunkte als hoch zu bewerten. Angaben für die mediane Zeit bis zum Auftreten von potentiellen und identifizierten Risiken liegen für den Vergleich der Studienarme C und D nicht vor.

## **Komplettes Ansprechen zum PRA**

Im randomisiert kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL mit einem kompletten Ansprechen zum PRA, durch PET-CT vom IRC beurteilt, im Pola-BR-Arm (Studienarm C: 40,0 % [16/40 Personen]; 95%-KI: 24,9 %; 56,7 %) höher als bei Patientinnen und Patienten im BR-Arm (Studienarm D: 17,5 % [7/40 Personen], 95%-

KI: 7,3 %, 32,8 %). Der Unterschied in den CR-Raten zwischen den Armen war statistisch signifikant ( $\Delta$  22,5 %;  $p = 0,0261$ , CMH-Chi-Quadrat).

Es zeigen sich zwischen den Studienarmen Imbalancen bezüglich fehlender bzw. nicht-evaluierbarer Patientendaten zum kompletten Ansprechen zum PRA (Pola+BR: 9/40 [22,5 %] vs. 26/40 [65,0 %]). Die Gründe, warum diese Patientendaten fehlen bzw. nicht evaluiert werden können, werden nicht dargelegt. Darüber hinaus fehlen Angaben zu den durchgeführten körperlichen Untersuchungen in den Studienunterlagen. Es kann demnach 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. Zusammengefasst wird das Verzerrungspotential für den ergänzend dargestellten Endpunkt, komplettes Ansprechen zum PRA, als hoch eingestuft.

## 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. **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: Primary CSR study report [unveröffentlicht]. 06.2020.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (D-507), Videokonferenz in Berlin am 22. Juni 2020; Stenografisches Wortprotokoll [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-518/2020-06-22\\_Wortprotokoll\\_Polatuzumab-Vedotin\\_D-507.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-518/2020-06-22_Wortprotokoll_Polatuzumab-Vedotin_D-507.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung 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; Version 1.1 vom 07. Juli 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 07.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3540/2020-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Polatuzumab-Vedotin\\_D-507.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3540/2020-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Polatuzumab-Vedotin_D-507.pdf).
5. **Roche Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Polatuzumab Vedotin (Polivy): Zusätzliche Outputs; Stand: 05.06.2020 [unveröffentlicht]. 2020.
6. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss; 2020. [Zugriff: 07.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3539/2020-01-16\\_Modul4A\\_Polatuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3539/2020-01-16_Modul4A_Polatuzumab.pdf).
7. **Roche Pharma.** Polivy 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Fachinformation [online]. 01.2020. [Zugriff: 03.03.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. **Roche Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Polatuzumab Vedotin (Polivy) [unveröffentlicht]. 05.06.2020.
9. **Roche Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Polatuzumab Vedotin (Polivy) [unveröffentlicht]. 29.06.2020.

## Anhang

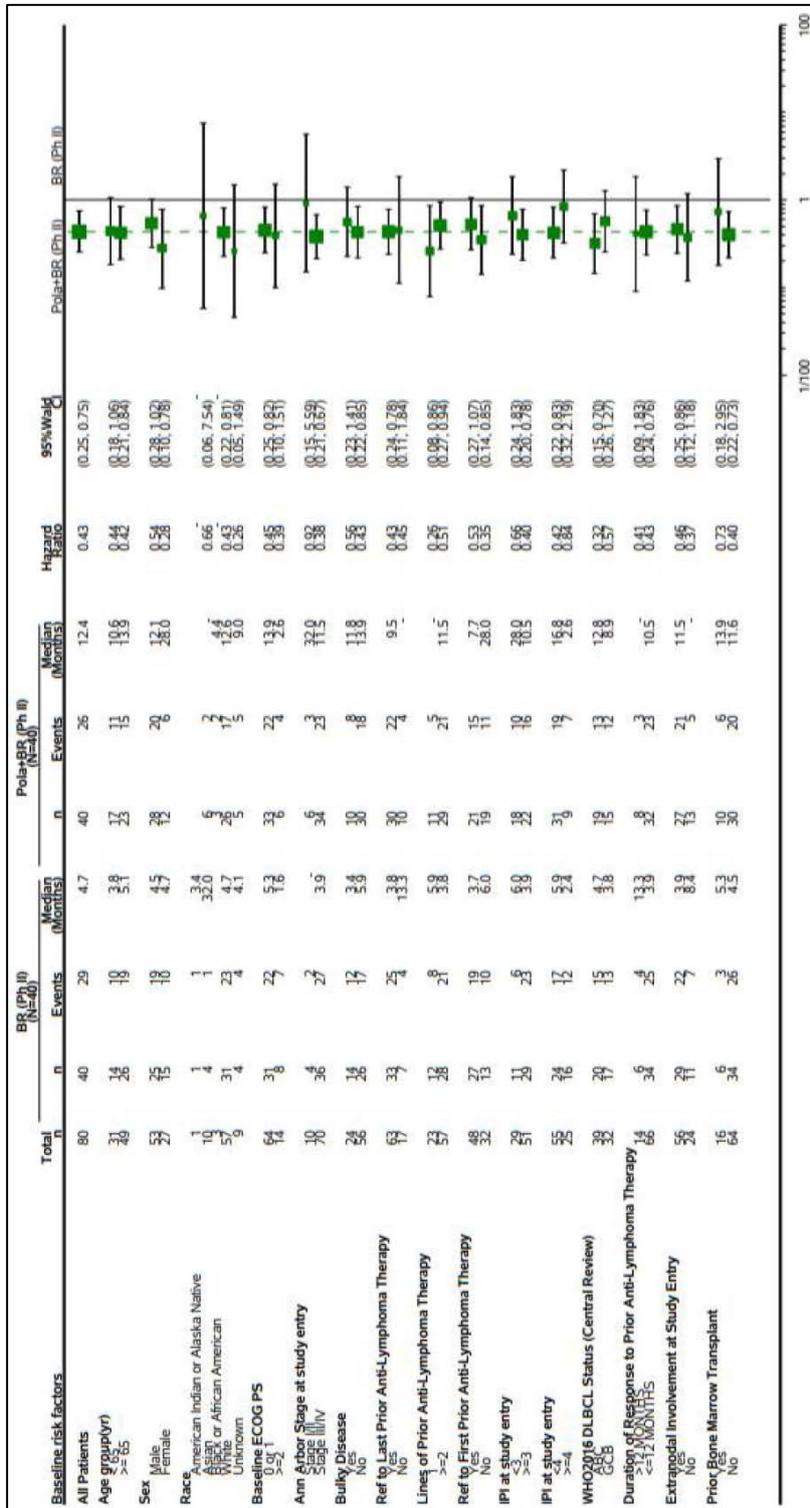


Abbildung 7: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben des randomisiert kontrollierten Vergleichs der Studienarme C (Pola+BR) und D (BR) der GO29365-Studie (Datenschnitt: 02. Januar 2020)