

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

**Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin**

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022

## 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 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	10
2.3 Endpunkte .....	18
2.3.1 Mortalität .....	19
2.3.2 Morbidität .....	20
2.3.3 Lebensqualität .....	26
2.3.4 Sicherheit .....	27
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte .....	29
2.4 Statistische Methoden .....	30
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	32
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	34
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	34
3.2 Mortalität .....	40
3.3 Morbidität .....	41
3.4 Lebensqualität .....	49
3.5 Sicherheit .....	52
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	57
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Polatuzumab Vedotin .....	57
4.2 Design und Methodik der Studie POLARIX .....	57
4.3 Mortalität .....	59
4.4 Morbidität .....	59
4.5 Lebensqualität .....	61
4.6 Sicherheit .....	61
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	63
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	64
Referenzen .....	69
Anhang .....	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie POLARIX.....	10
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie POLARIX.....	15
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung wesentliche Protokolländerungen der Studie POLARIX..	17
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie POLARIX .....	18
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie POLARIX .....	29
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie POLARIX .....	32
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie POLARIX.....	33
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie POLARIX, Datenschnitt: 28.06.2021 .....	34
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 28.06.2021.....	36
Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021 .....	38
Tabelle 12: Begleitmedikation; Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021 .....	39
Tabelle 13: Folgetherapien, Studie POLARIX, ITT-Population, Datenschnitt: 28.06.2021 .....	40
Tabelle 14: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 28.06.2021.....	40
Tabelle 15: Ergebnisse zum Ereignisfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 28.06.2021.....	41
Tabelle 16: Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben in der Studie POLARIX, Population mit einer Kompletten Remission; Datenschnitt: 28.06.2021.....	42
Tabelle 17: Zeit bis zur 1. Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021.....	43
Tabelle 18: Anteil der Personen in der Auswertung für den EORTC QLQ-C30 bezogen auf die ITT-Population.....	44
Tabelle 19: Veränderung in der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021.....	45
Tabelle 20: Anteil der Personen in der Auswertung für den FACT/GOG-NTX bezogen auf die ITT-Population.....	46
Tabelle 21: Veränderung des FACT/GOG-NTX in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021 .....	47
Tabelle 22: Anteil der Personen in der Auswertung für die EQ-5D-VAS bezogen auf die ITT-Population.....	48
Tabelle 23: Veränderung im allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021.....	48

Tabelle 24: Zeit bis zur 1. Verschlechterung in der Skala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021 .....	49
Tabelle 25: Veränderung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021.....	50
Tabelle 26: Anteil der Personen in der Auswertung für den FACT-LymS bezogen auf die ITT-Population.....	51
Tabelle 27: Veränderung im FACT-LymS in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021.....	52
Tabelle 28: Zusammenfassung der UE in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021 .....	52
Tabelle 29: UE mit einer Inzidenz $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021 .....	53
Tabelle 30: UE des CTCAE-Grades $\geq 3$ mit einer Inzidenz $\geq 5$ % in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021 .....	54
Tabelle 31: SUE mit einer Inzidenz $\geq 5$ % in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021 .....	55
Tabelle 32: UE von besonderem Interesse in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021 .....	56
Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie POLARIX .....	65
Tabelle 34: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 28.06.2021 .....	70

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021.....	41
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Ereignisfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021.....	42
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Krankheitsfreien Überleben in der Studie POLARIX, Population mit einer Kompletten Remission; Datenschnitt 28.06.2021 .....	43
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte in der Studie POLARIX; ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021 .....	44
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte in der Skala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie POLARIX; ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021 .....	49
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Progressionsfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021.....	70

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease free survival (Krankheitsfreies Überleben)
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event free survival (Ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimension
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT/GOG-NTX	Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPI	Internationaler Prognose Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect model repeated measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NALT	Next anti-lymphoma therapy
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progression free survival
PR	Partial Response (Teilweises Ansprechen)
PRO	Patient reported outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
R-CHP	Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison

R-CHOP	Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stable disease (Stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 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 Kapitel 5 § 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 (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 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 23. August 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. Mai 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 01. September 2022 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 Absatz 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 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Die vorliegende Bewertung von Polatuzumab Vedotin bezieht sich auf folgende Indikation [10]:

Polatuzumab Vedotin wird in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung von Polatuzumab Vedotin 1,8 mg/kg. Polatuzumab Vedotin wird als intravenöse Infusion alle 21 Tage in Kombination mit R-CHP über 6 Zyklen angewendet. Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid und Doxorubicin können in beliebiger Reihenfolge an Tag 1 nach der Gabe von Prednison angewendet werden. Prednison wird an den Tagen 1–5 eines jeden Zyklus gegeben. In den Zyklen 7 und 8 wird Rituximab als Monotherapie verabreicht [10].

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des ZN erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
POLARIX (GO39942) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
GO29044 <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Nein	Offene, nicht vergleichende Phase Ib/II-Dosisfindungsstudie zu Polatuzumab Vedotin + G-CHP oder + R-CHP bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. Die Fallzahl ist im Vergleich zum berücksichtigten RCT (POLARIX) gering: N = 40 neu diagnostizierte DLBCL-Patientinnen und Patienten mit IPI von 2–5.

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Supportive Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPAR: European Public Assessment Report; G-CHP: Obinutuzumab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; IPI: Internationaler Prognostischer Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZN: Zusatznutzen.

#### Zur Nutzenbewertung für Polatuzumab Vedotin herangezogene Dokumente

- Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin [7,8]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie POLARIX (GO39942)[9]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin basiert auf der Zulassungsstudie POLARIX (GO39942). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 bis 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie POLARIX

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	POLARIX ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) bei Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandeltem CD20-positivem

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>diffuse großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit Internationalem Prognostischen Index (IPI) von 2–5. 879 Patientinnen und Patienten<sup>1)</sup> wurden 1:1 auf die Behandlungsarme (Pola+R-CHP : R-CHOP) randomisiert, stratifiziert nach 3 Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPI-Score (2 vs. 3–5)</li> <li>• Bulky Disease, definiert als eine Läsion <math>\geq 7,5</math> cm (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> <li>• geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt (übrige Länder))</li> </ul> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: 28 Tage vor Randomisierung</li> <li>• Behandlung: 6 Zyklen Pola+R-CHP oder R-CHOP gefolgt von jeweils 2 Zyklen Rituximab im Abstand von jeweils 21 Tagen</li> <li>• Nachbeobachtung: Mindestens 3 Jahre ab der Behandlungsabschlussvisite</li> </ul> <p>Das Studienende ist definiert als der Zeitpunkt, zu dem alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Nachbeobachtung abgeschlossen haben. Der final geplante Datenschnitt zum Juni 2022 liegt noch nicht vor. Es sind Auswertungen zum Datenschnitt der primären PFS-Analyse vom 28. Juni 2021 verfügbar.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter 18–80 Jahre</li> <li>• Unbehandeltes CD20-positives DLBCL, einschließlich einer der folgenden Diagnosen nach der WHO-Klassifikation (2016) lymphatischer Neoplasien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DLBCL, nicht anderweitig spezifiziert (NOS), einschließlich Keimzentrums-B-Zell-Typ, aktivierter B-Zell-Typ</li> <li>○ T-Zell/Histiozyten-reiches großes B-Zell-Lymphom</li> <li>○ Epstein-Barr-Virus-positives DLBCL, NOS</li> <li>○ ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom</li> <li>○ HHV8-positives DLBCL, NOS</li> <li>○ Hochgradiges B-Zell-Lymphom mit MYC und BCL2 und/oder BCL6-Rearrangements (Double-Hit- oder Triple-Hit-Lymphom)</li> <li>○ Hochgradiges B-Zell-Lymphom, NOS</li> </ul> </li> <li>• Verfügbarkeit von archiviertem oder frisch entnommenem Tumorgewebe vor der Aufnahme in die Studie</li> <li>• IPI-Score von 2–5</li> <li>• ECOG-Performance-Status von 0, 1 oder 2</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Monate</li> <li>• Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion, definiert als <math>&gt; 1,5</math> cm in ihrer längsten Ausdehnung, gemessen durch CT oder MRT</li> <li>• Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <math>\geq 50</math> % bei einer MUGA-Untersuchung oder einem Echokardiogramm des Herzens (ECHO)</li> <li>• Angemessene hämatologische Funktion (es sei denn, sie ist auf eine zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen, z. B. auf eine ausgedehnte Knochenmarksbeteiligung oder auf einen Hypersplenismus, der auf eine Beteiligung der Milz durch DLBCL zurückzuführen ist), definiert wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dL ohne Erythrozytenkonzentration-Transfusion während 14 Tagen vor der ersten Behandlung</li> <li>○ Absolute Neutrophilenanzahl <math>\geq 1.000/\mu\text{L}</math></li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 75.000/\mu\text{L}</math></li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikation gegen einen der einzelnen Bestandteile von R-CHOP</li> <li>• Vorherige Organtransplantation</li> <li>• Bestehende periphere Neuropathie Grad &gt; 1 gemäß klinischer Untersuchung oder demyelinisierende Form der Charcot-Marie-Tooth-Krankheit</li> <li>• Vorgeschichte eines indolenten Lymphoms</li> <li>• Bestehende Diagnose der folgenden Erkrankungen: follikuläres Lymphom Grad 3B; nicht klassifizierbares B-Zell-Lymphom mit Merkmalen, die zwischen DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom (Grauzonen-Lymphom) liegen; primäres mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom; Burkitt-Lymphom; ZNS-Lymphom (primär oder sekundär), primäres Erguss-DLBCL und primäres DLBCL der Haut</li> <li>• Vorherige Behandlung mit zytotoxischen Medikamenten innerhalb von 5 Jahren vor der Untersuchung wegen einer beliebigen Erkrankung (z. B. Krebs, rheumatoide Arthritis) oder vorherige Verwendung eines Anti-CD20-Antikörpers</li> <li>• Vorherige Anwendung eines monoklonalen Antikörpers innerhalb von 3 Monaten vor Behandlungsbeginn; jegliche Prüftherapie oder Impfung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor Behandlungsbeginn</li> <li>• Vorherige Strahlentherapie in der Mediastinal-/Perikardregion</li> <li>• Vorherige Behandlung von DLBCL</li> <li>• Anwendung von Kortikosteroiden &gt; 30 mg/Tag Prednison-Äquivalent zu anderen Zwecken als der Kontrolle von Lymphom-Symptomen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patientinnen und Patienten, die eine Kortikosteroidbehandlung ≤ 30 mg/Tag Prednison-Äquivalent erhalten, müssen vor der Aufnahme in die Studie und dem Beginn der Therapie (Zyklus 1 Tag 1) nachweislich eine stabile Dosis von mindestens 4 Wochen Dauer erhalten haben.</li> </ul> </li> <li>• Andere bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, die die Einhaltung des Protokolls oder die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnten<sup>2)</sup></li> <li>• Anzeichen signifikanter, unkontrollierter Begleiterkrankungen, die die Einhaltung des Protokolls oder die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen könnten, einschließlich signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen (z. B. Herzerkrankungen der New York Heart Association Class III oder IV, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris) oder Lungenerkrankungen (einschließlich obstruktiver Lungenerkrankungen und Bronchospasmen in der Vorgeschichte)</li> <li>• Kürzlich durchgeführte größere Operationen (innerhalb von 4 Wochen vor Beginn von Zyklus 1), außer zur Diagnose</li> <li>• Anamnese oder Vorhandensein eines abnormalen EKG, das nach Meinung des Prüfpersonals klinisch signifikant ist, einschließlich eines kompletten Linksschenkelblocks, eines Herzblocks zweiten oder dritten Grades oder Anzeichen eines früheren Herzinfarkts</li> <li>• Bekannte aktive bakterielle, virale, pilzartige, mykobakterielle, parasitäre oder andere Infektionen (ausgenommen Pilzinfektionen des Nagelbetts) bei Studienbeginn oder signifikante Infektionen innerhalb von 2 Wochen vor Beginn von Zyklus 1</li> <li>• Klinisch signifikante Lebererkrankung, einschließlich aktiver viraler oder anderer Hepatitis, aktueller Alkoholmissbrauch oder Zirrhose</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einer der folgenden abnormalen Laborwerte (es sei denn, eine dieser Abnormalitäten ist auf ein zugrunde liegendes Lymphom zurückzuführen):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ INR oder Prothrombinzeit &gt; 1,5 x ULN bei Fehlen einer therapeutischen Antikoagulation</li> <li>○ PTT oder aPTT &gt; 1,5 x ULN bei Fehlen eines Lupus-Antikoagulans</li> <li>○ Serum-AST und ALT <math>\geq</math> 2,5 x ULN</li> <li>○ Gesamtbilirubin <math>\geq</math> 1,5 x ULN (Ausnahme: Einschluss von Personen mit dokumentierter Gilbert-Krankheit und Gesamtbilirubin <math>\leq</math> 3,0 x ULN möglich)</li> <li>○ Serum-Kreatinin-Clearance &lt; 40 mL/min (nach der Cockcroft-Gault-Formel)</li> </ul> </li> <li>• Verdacht auf aktive oder latente Tuberkulose</li> <li>• Chronische Hepatitis B-Infektion</li> <li>• Positiver Befund für Hepatitis C</li> <li>• Seropositiver HIV-Status in der Vorgeschichte</li> <li>• Positiver Befund für das humane T-Lymphotrophe-1-Virus</li> <li>• Progressive multifokale Leukoenzephalopathie in der Vorgeschichte</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	Randomisiert: N = 879 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention (Pola+R-CHP): N = 440</li> <li>• Kontrolle (R-CHOP): N = 439</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Ort der Durchführung</b> Die Studie wurde in 211 Zentren in 22 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Österreich, Polen, Russland, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA</p> <p><b>Zeitraum der Durchführung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste/r Patient/in: 15. November 2017</li> <li>• Einschluss letzte/r Patient/in: 27. Juni 2019</li> <li>• Letzte/r Visite/Kontakt letzte/r Patient/in: Studie noch laufend</li> </ul> <p><b>Datenschnitte und Auswertungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Datenschnitt: 28. Juni 2021</li> <li>• 2. Datenschnitt: 25. Februar 2022 (nicht präspezifizierte Analyse für das Gesamtüberleben/zweite Interimsanalyse für Gesamtüberleben (OS))</li> <li>• 3. Datenschnitt ausstehend: Juni 2022 (finale Analyse für OS)</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (basierend auf Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFS<sub>eff</sub> (basierend auf Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals)</li> <li>• CR zu Behandlungsende<sup>3)</sup> (gemäß FDG-PET basierend auf verblindeter unabhängiger zentraler Beurteilung)</li> <li>• OS</li> <li>• CR zu Behandlungsende<sup>3)</sup> (gemäß FDG-PET basierend auf Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals)</li> <li>• PFS24 (basierend auf Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals)</li> <li>• DFS</li> <li>• DOR</li> <li>• EFS<sub>all</sub></li> <li>• EORTC QLQ-C30</li> <li>• FACT-LymS</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT/GOG-NTX</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgewählte primäre und sekundäre Endpunkte (z. B. PFS, CR) nach alternativen Ansprechkriterien, einschließlich, aber nicht beschränkt auf RECIL 2017 [12] und nach radiologischen Messungen des Tumorstoffwechsellvolumens durch BICR</li> <li>• Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L)</li> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Immunogenität (Anti-drug-Antikörper)</li> <li>• Biomarker (ctDNA)</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Gemäß SAP Version 4.0 vom 01.12.2021 wurden für PFS folgende Subgruppen-Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische Charakteristika (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit)</li> <li>• Prognostische Charakteristika (einschließlich, aber nicht beschränkt auf ECOG-PS, molekularer Subtyp gemäß Genexpressionsuntersuchung, IPI, altersadjustierter IPI, Koexpression von BCL2 und MYC gemäß Immunhistochemie sowie MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokationen mittels FISH.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Nach Randomisierung von 875 Studienteilnehmenden wurde die Rekrutierung in den Zentren außerhalb Chinas gestoppt und nur noch Personen in eine chinesische Extensionskohorte rekrutiert, bis die chinesische Extensionskohorte und die globale Studie zusammen circa 150 chinesische Studienteilnehmende umfasste. Die chinesische Extensionskohorte folgte demselben Studiendesign inklusive des Behandlungs- und Untersuchungsprogramms. Für die Zulassung in China wird ein separater Studienbericht der asiatischen Subpopulation (China, Hongkong, Japan, Südkorea und Taiwan) erstellt. Die eingeschlossenen chinesischen Studienteilnehmenden der globalen Studie wurden zusammen mit allen anderen eingeschlossenen Personen der globalen Studie ausgewertet und im Studienbericht der globalen Studie berücksichtigt. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Studienpopulation der globalen Studie.

<sup>2)</sup> Teilnahmeberechtigt waren Personen mit einer Vorgeschichte eines kurativ behandelten Basal- oder Plattenepithelkarzinoms oder Melanoms der Haut oder eines In-situ-Karzinoms des Gebärmutterhalses zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Studie, Personen mit einem beliebigen bösartigen Tumor, der kurativ behandelt wurde und der seit 2 Jahren vor der Aufnahme in die Studie ohne Behandlung in Remission war, und Personen mit niedriggradigem Prostatakrebs im Frühstadium (Gleason-Score  $\leq 6$ , Stadium 1 oder 2), die zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Studie keine Therapie benötigten.

<sup>3)</sup> Behandlungsende war definiert als Abschluss der gesamten geplanten Chemoimmuntherapie. Sollte eine Strahlentherapie durchgeführt worden sein, musste die Tumorbeurteilung zu Behandlungsende vor Beginn der Strahlentherapie erfolgen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCL2: B-cell Lymphom 2; CT: Computertomographie; ctDNA: circulating tumor DNA; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS<sub>all</sub>: Ereignisfreies Überleben - alle Ursachen; EFS<sub>eff</sub>: Ereignisfreies Überleben - Wirksamkeit; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; FACT GOG/NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy, Gynecologic Oncology Group / Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FDG-PET: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography; FISH: Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung; HBsAg: Hepatitis B-Oberflächenantigen; INR: Internationale normalisierte Ratio; IPI: Internationaler Prognostischer Index; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRT: Magnetresonanztomographie; MUGA: multiple-gated acquisition; NOS: nicht anderweitig spezifiziert; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; (a)PTT: (aktivierte) partielle Thromboplastinzeit; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; ULN: obere Grenze des Normbereichs.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie POLARIX

Intervention	Kontrolle
<p><b>Polatuzumab Vedotin + R-CHP</b></p> <p>Zyklen 1–6 (jeweils 21 Tage)<sup>1,2)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) i.v. an Tag 1<sup>3)</sup></li> <li>• Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) i.v. an Tag 1</li> <li>• Cyclophosphamid (750 mg/m<sup>2</sup>) i.v. an Tag 1</li> <li>• Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) i.v. an Tag 1</li> <li>• Prednison (100 mg/Tag) täglich oral an Tag 1–5<sup>4)</sup></li> <li>• Vincristin-Placebo i.v. an Tag 1<sup>3)</sup></li> <li>• G-CSF zur Neutropenie-Prophylaxe</li> </ul> <p>Zyklen 7 und 8 (jeweils 21 Tage)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) i.v. an Tag 1</li> </ul>	<p><b>R-CHOP</b></p> <p>Zyklen 1–6 (jeweils 21 Tage)<sup>1,2)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatuzumab-Vedotin-Placebo i.v. an Tag 1<sup>3)</sup></li> <li>• Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) i.v. an Tag 1</li> <li>• Cyclophosphamid (750 mg/m<sup>2</sup>) i.v. an Tag 1</li> <li>• Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) i.v. an Tag 1</li> <li>• Prednison (100 mg/Tag) täglich oral an Tag 1–5<sup>4)</sup></li> <li>• Vincristin (1,4 mg/m<sup>2</sup>) i.v. (max. Dosis 2 mg) an Tag 1<sup>3)</sup></li> <li>• G-CSF zur Neutropenie-Prophylaxe</li> </ul> <p>Zyklen 7 und 8 (jeweils 21 Tage)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) i.v. an Tag 1</li> </ul>
<p><b>Dosisverzögerungen und Dosisanpassungen</b></p> <p>Dosisverzögerungen und -anpassungen waren für maximal 14 Tage erlaubt und in folgenden Fällen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie oder Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 (erste Episode oder wiederkehrend)</li> <li>• Hämorrhagische Blasenentzündung</li> <li>• Gesamt-Bilirubin &gt; 1,5 mg/dL</li> <li>• Periphere Neuropathien (sensorisch oder motorisch) Grad 2 oder 3</li> <li>• Verstopfung oder Ileus Grad 3 oder 4</li> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom Grad 3 oder 4</li> <li>• Nicht-hämatologische Toxizität Grad ≥ 2</li> <li>• Infusionsbedingte Symptome Grad 1 oder 2<sup>5)</sup></li> <li>• Chronische-Hepatitis-B-Virus-DNA-Werte 10–100 IU/mL</li> </ul> <p>Dosisänderungen und -unterbrechungen für Prednison können nach dem Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals vorgenommen werden. Es waren keine Dosisänderungen für Rituximab erlaubt.</p> <p>Dosisanpassungen für Wirkstoffe (und ihre jeweiligen Placebos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatuzumab Vedotin/Placebo: schrittweise Reduzierung auf 1,4 mg/kg und auf 1,0 mg/kg pro Zyklus. Bei einer weiteren Dosisreduktion musste das Studienmedikament abgesetzt werden.<sup>6)</sup></li> <li>• Vincristin/Placebo, Cyclophosphamid oder Doxorubicin: jeweils schrittweise Reduzierung auf 75 % und auf 50 % der Anfangsdosis pro Zyklus. Bei einer weiteren Dosisreduktion musste das jeweilige Studienmedikament abgesetzt werden.<sup>6)</sup></li> </ul> <p><b>Abbruch der Studienmedikation<sup>7)</sup></b></p> <p>Bei Dosierungsverzögerungen von mehr als 14 Tagen bis zum Beginn des nächsten geplanten Zyklus von R-CHOP und/oder R-CHP-Polatuzumab Vedotin musste die Studienbehandlung abgebrochen werden, es sei denn, der medizinische Monitor genehmigte die Fortsetzung der Behandlung.</p> <p>Weitere protokolldefinierte Gründe für den Abbruch der Studienmedikation waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz Grad 2–4 oder linksventrikuläre systolische Dysfunktion Grad 3 oder 4<sup>8)</sup></li> <li>• Periphere Neuropathien (sensorisch oder motorisch) Grad 4<sup>9)</sup></li> <li>• Infusionsbedingte Symptome des Grades ≥ 3<sup>5)</sup></li> <li>• Anaphylaxie<sup>5)10)</sup></li> <li>• Nicht-hämatologische Toxizität Grad ≥ 2, wenn das Ereignis nicht kontrollierbar ist und nicht innerhalb von 14 Tagen vor dem nächsten geplanten Zyklus verschwindet</li> <li>• Chronische-Hepatitis-B-Virus-DNA-Werte &gt; 100 IU/mL</li> <li>• Jeglicher medizinische Zustand, der nach Ansicht des Prüfpersonals oder des Sponsors die Sicherheit der Patientin bzw. des Patienten gefährden könnte</li> </ul>	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression</li> <li>• Anwendung einer Anti-Krebs-Therapie, die laut Protokoll nicht erforderlich ist</li> <li>• Schwangerschaft</li> </ul>	
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytotoxische Therapien (mit Ausnahme der intrathekalen ZNS-Prophylaxe), die zur Behandlung von Lymphomen bestimmt sind</li> <li>• Immuntherapie oder immunsuppressive Therapie mit Ausnahme von Studienbehandlungen zur Behandlung von Lymphomen (z. B. wegen eines UE)</li> <li>• Jede ungeplante Strahlentherapie</li> <li>• Hormontherapie (Ausnahme: Kontrazeptiva, Hormonerersatztherapie oder Megestrolacetat)</li> <li>• Biologische Wirkstoffe, die zur Behandlung von Lymphomen eingesetzt werden, mit Ausnahme von klinisch indizierten hämatopoetischen Wachstumsfaktoren</li> <li>• Vorphasetherapie mit Ausnahme der Verwendung von Prednison</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale Kontrazeptiva</li> <li>• Hormon-Ersatztherapie</li> <li>• Antiinfektiva-Prophylaxe bei Virus-, Pilz-, Bakterien- oder Pneumocystis-Infektionen</li> <li>• Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Analgetika kann im Ermessen des Prüfpersonals verabreicht werden.</li> <li>• Kortikosteroidbehandlung zur Kontrolle von Lymphom-Symptomen während des Screenings<sup>11)</sup></li> <li>• Geplante Strahlentherapie<sup>12)</sup></li> </ul>	

<sup>1)</sup> In den Zyklen 1–6 sollte die Rituximab-Infusion abgeschlossen sein, bevor die anderen Wirkstoffe (Polatuzumab Vedotin/Placebo; Vincristin/Placebo, Doxorubicin und Cyclophosphamid) verabreicht wurden. Die Reihenfolge der Verabreichung für Zyklus 1–6 war: 1. Prednison, 2. Rituximab und 3. Polatuzumab Vedotin/Placebo. Vincristin/Placebo, Cyclophosphamid und Doxorubicin sollten je nach institutioneller Präferenz verabreicht werden. Die Rituximab-Infusion konnte auf mehrere Tage aufgeteilt werden. Polatuzumab Vedotin/Placebo konnte auf Wunsch des ärztlichen Prüfpersonals aufgrund der Infusionszeiten für Rituximab und Polatuzumab Vedotin/Placebo an Tag 2 verabreicht werden. In diesem Fall konnten Vincristin/Placebo, Cyclophosphamid und Doxorubicin auch am Tag 1 nach Abschluss der Rituximab-Behandlung und Polatuzumab Vedotin/Placebo am 2. Tag nach Prednison verabreicht werden. Alternative Verabreichungsschemata waren nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor möglich. Traten infusionsbedingte Reaktionen oder andere UE auf (z. B. während der Rituximab-Infusion), konnte die Behandlung über mehr als 1 Tag verteilt werden.

<sup>2)</sup> Für die Dosisbestimmung aller Wirkstoffe wurde das Körpergewicht der Studienteilnehmenden während des Screenings herangezogen. Bei Änderungen des Körpergewichts um > 10 % gegenüber Screening wurden die nachfolgenden Dosen entsprechend dem neuen Körpergewicht/Körperoberfläche angepasst.

<sup>3)</sup> Die Dosierung, Zubereitung und Verabreichung für Polatuzumab Vedotin und das Placebo für Polatuzumab Vedotin bzw. für Vincristin und das Placebo für Vincristin waren identisch.

<sup>4)</sup> Oder Prednisolon (100 mg/Tag) oder intravenöses Methylprednisolon (80 mg/Tag)

<sup>5)</sup> Bezieht sich auf Infusionen von Rituximab oder Polatuzumab Vedotin/Placebo.

<sup>6)</sup> Trotz Absetzen eines der Studienmedikamente konnte die Behandlung mit den übrigen Studienmedikamenten im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals in Absprache mit dem medizinischen Monitor fortgesetzt werden. Wenn die Verabreichung von R-CHP oder R-CHOP verzögert wurde, musste die Verabreichung von Polatuzumab Vedotin und R-CHP/R-CHOP um denselben Zeitraum verschoben werden, sodass alle Studienmedikamente zusammen am Tag 1 eines Zyklus verabreicht werden konnten.

<sup>7)</sup> Studienteilnehmende, die einzelne Wirkstoffe absetzten, sollten in der Studie verbleiben und mit allen protokollierten Untersuchungen fortfahren. In Fällen, in denen ein verblindetes Mittel (d. h. Polatuzumab Vedotin oder Vincristin) abgesetzt wurde, wurden sowohl die verblindeten Wirkstoffe als auch das Placebo zur gleichen Zeit abgesetzt.

<sup>8)</sup> Abbruch aller Studienmedikamente.

<sup>9)</sup> Abbruch Polatuzumab Vedotin/Placebo und Vincristin/Placebo. Patientinnen und Patienten sollten im Hinblick auf die Fortsetzung von R-CHP auf der Grundlage ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses bewertet werden.

- <sup>10)</sup> Wenn die Anaphylaxie auf Rituximab zurückzuführen war, Fortsetzung der Gabe von Polatuzumab Vedotin/Placebo, Vincristin/Placebo und CHP. Wenn die Anaphylaxie auf Polatuzumab Vedotin/Placebo zurückzuführen war, Fortsetzung der Gabe von Rituximab, Vincristin/Placebo und CHP.
- <sup>11)</sup> ≤ 30 mg/Tag Prednison-Äquivalent konnten zur Kontrolle der Lymphom-Symptome während des Screenings verabreicht werden. Wenn eine Glukokortikoid-Behandlung mit höheren Dosen zur Kontrolle der Lymphom-Symptome vor Beginn der Studienbehandlung dringend erforderlich war, mussten die Tumoruntersuchungen vor Behandlungsbeginn mit > 30–100 mg/Tag Prednison-Äquivalent abgeschlossen sein. Prednison-Äquivalent > 30–100 mg/Tag konnte für maximal 7 Tage als Vorphasetherapie gegeben werden. Im Rahmen der Vorphasetherapie durfte kein Vincristin verabreicht werden.
- <sup>12)</sup> Eine vor Randomisierung geplante Strahlentherapie konnte für initiale Stellen einer Bulky Disease oder extranodalen Erkrankung angewendet werden. Sie sollte innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Behandlung mit dem Studienmedikament und nachdem alle Untersuchungen zu Behandlungsende (einschließlich PET-CT-Scans zur Beurteilung des Krankheitsansprechens) abgeschlossen waren, durchgeführt werden.

Abkürzungen: DNA: Desoxyribonukleinsäure; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i.v.: intravenös; R-CHP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Protokolländerungen

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls (Version 1) vom 18.07.2017 vorgenommen. Protokoll-Amendment Version 2 vom 17.10.2017 wurde vor Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten (15.11.2017) erstellt. Die relevanten Protokolländerungen der Amendments 3 bis 7 traten somit nach Einschluss der ersten Person in die Studie in Kraft und sind nachfolgend in Tabelle 4 zusammengefasst.

*Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung wesentliche Protokolländerungen der Studie POLARIX*

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3 vom 03.08.2018, Einschluss <sup>1)</sup> : n = k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung in den Einschlusskriterien, dass Tumorproben für die zentrale pathologische Überprüfung der Diagnose nicht erforderlich sind.</li> <li>• Überarbeitung der Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Präzisierung der Dosis und Dauer der zulässigen Kortikosteroidanwendung zur Kontrolle der Lymphom-Symptome</li> <li>○ Ergänzung, dass Patientinnen und Patienten, die eine kurative Behandlung erhalten haben, sowie Personen mit niedriggradigem Prostatakrebs im Frühstadium an der Studie teilnehmen können</li> <li>○ Ergänzung, dass der Ausschluss aufgrund einer aktiven Infektion im Ermessen des Prüfpersonals liegt</li> </ul> </li> <li>• Revision der Leitlinien zur Vorphasetherapie mit Steroiden zur Lymphom-Symptomkontrolle</li> <li>• Ergänzung, dass Dosisanpassungen aufgrund von Körpergewichtsveränderungen &lt; 10 % entsprechend lokalen Standards möglich sind</li> <li>• Klarstellung, dass G-CSF-Prophylaxe während Zyklus 1–6 notwendig ist</li> <li>• Ergänzung, dass die Dosierung von Rituximab über mehrere Tage verteilt werden kann</li> <li>• Präzisierung des Zeitfensters für Knochenmark- und Tumorbiopsien</li> <li>• Klarstellung, dass klinische Beurteilungen der peripheren Neuropathie innerhalb von 48 Stunden vor der Studienvisite durchgeführt werden können</li> <li>• Erhebungszeitpunkt von PROs wurden überarbeitet, um die Belastung der Studienteilnehmenden zu verringern (alle 6 Monate während der ersten 2 Jahre nach Behandlungsende oder vorzeitigem Behandlungsende und alle 12 Monate für die folgenden 3 Jahre)</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung der Empfehlungen zur ersten Dosisreduktion von Cyclophosphamid und Doxorubicin</li> <li>• Klarstellung zur Meldung von UE der Grade 4 und 5 als SUE</li> </ul>
Version 4 vom 09.10.2018, Einschluss <sup>1)</sup> : n = k. A.	Keine wesentlichen Änderungen
Version 5 vom 03.12.2019, Alle Personen eingeschlossen <sup>2)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass die Verwendung von hochdosiertem intravenösem Methotrexat zur ZNS-Prophylaxe nicht erlaubt ist und als neue Anti-Lymphom-Therapie betrachtet wird</li> <li>• Anpassung, dass Dosisverzögerungen bei Auftreten nicht-hämatologischer Toxizitäten des Grades 2–4 erlaubt sind</li> </ul>
Version 6 vom 23.10.2020, Alle Personen eingeschlossen <sup>2)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen in der statistischen Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktualisierung des hierarchischen Testverfahrens zur Adjustierung für multiples Testen für primären und wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</li> <li>○ Aktualisierung des Zeitpunkts der primären Analyse, wenn 228 PFS-Ereignisse aufgetreten waren oder nachdem alle Studienteilnehmenden <math>\geq 24</math> Monate eingeschlossen waren</li> <li>○ Aktualisierungen des Zeitpunkts für die Interimsanalyse (zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse) und finale Analyse von OS (Juni 2022)</li> </ul> </li> </ul>
Version 7 vom 18.12.2020, Alle Personen eingeschlossen <sup>2)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen in der statistischen Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rationale für Alpha-Splitting zwischen OS und CR-Rate zu Behandlungsende (durch verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung)</li> <li>○ Berechnung des Stichprobenumfangs für OS der globalen Studie hinzugefügt</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1)</sup> Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Personen.

<sup>2)</sup> Die letzte Person wurde am 27. Juni 2019 eingeschlossen.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; k. A.: keine Angabe; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patient Reported Outcome; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie POLARIX

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Ereignisfreies Überleben	Morbidität	Ja	Ergänzend
Krankheitsfreies Überleben		Ja	Ergänzend

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Progressionsfreies Überleben <sup>1)</sup>		Ja	Nein <sup>2)</sup>
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)		Ja	Ja
FACT/GOG-NTX		Ja	Ja
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		Ja	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Lebensqualität	Ja	Ja
FACT-LymS		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt

<sup>2)</sup> Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingeschätzt und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da es sich um den primären Endpunkt der Studie handelt, aber im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Personen, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Post-Baseline-Überlebensinformation vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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“.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunktes ist valide.

## 2.3.2 Morbidität

### Ereignisfreies Überleben

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz in der vorliegenden Operationalisierung ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt EFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

1. Krankheitsprogression oder Rezidiv,
2. Tod jeglicher Ursache,
3. Ein Wirksamkeitsereignis nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals außer Progression oder Rezidiv, das zur Einleitung einer nicht im Protokoll spezifizierten neuen Anti-Lymphom-Therapie (Next Anti-Lymphoma Therapy, NALT) führt (z. B. bestätigte Resterkrankung oder Verdacht auf Resterkrankung) oder
4. Biopsie nach Behandlungsende, die eine Resterkrankung nachweist, unabhängig davon, ob eine NALT-Initiierung erfolgte oder nicht.

Diese Operationalisierung entspricht dem Endpunkt EFS<sub>eff</sub> (efficacy cause) im Studienbericht. Die Beurteilung des EFS erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal anhand von körperlichen Untersuchungen, diagnostischen CT-Scans (oder MRT-Scans), PET-CT-Scans und Knochenmarkuntersuchungen unter Verwendung der Lugano Response Kriterien für maligne Lymphome [1]. Die körperlichen Untersuchungen bezogen sich auf Systeme von primärer Relevanz, d. h. kardiovaskuläre und respiratorische Systeme, solche, die mit Symptomen assoziiert sind, sowie Lymphknoten, Leber und Milz. Letzteres umfasst die Beurteilung über das Vorhandensein und des Grades von vergrößerten Lymphknoten, Hepatomegalie und Splenomegalie. Das Vorhandensein der B-Symptomatik (Gewichtsverlust, nächtliches Schwitzen, Fieber) wurde regelhaft zu den Studienvisiten erfasst. Der Zeitpunkt des unter 3. genannten EFS-Ereignisses ist der Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchung, deren Befund zu einer NALT führt und nicht der Zeitpunkt des Beginns der NALT.

Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der genannten Ereignisse erlitten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten progressionsfreien Tumorbewertung zensiert. Wenn keine Post-Baseline-Tumorbewertung durchgeführt wurde oder alle Post-Baseline-Tumorbewertungen nicht bewertbar waren, wurde die Person zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Allerdings konnte nicht nachvollzogen werden, ob Patientinnen und Patienten mit einem teilweisen Ansprechen (PR) oder einer stabilen Erkrankung (SD) vollständig im EFS erfasst wurden. Zudem bleibt unklar, inwieweit konsolidierende Therapien der unter 3. genannten EFS-Ereignisse von einer NALT umfasst sind. Aufgrund des geringen Anteils der 3. EFS-Komponente (1,8 % bzw. 1,4 %) an der Gesamtanzahl der EFS-Ereignisse ist diese Unsicherheit von untergeordneter Bedeutung.

#### Patientenrelevanz

In der vorliegenden Indikation des unbehandelten DLBCL werden die Patientinnen und Patienten mit kurativer Intention behandelt. Vor diesem Hintergrund ist ein Scheitern der potentiellen Heilung patientenrelevant. Aufgrund von Limitationen in der Operationalisierung bestehen Unsicherheiten, ob das EFS geeignet ist, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz in diesem Anwendungsgebiet hinreichend sicher abzubilden. Dies begründet sich wie folgt:

Voraussetzung für eine Kuration ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR). Zur Abbildung des Scheiterns der potentiellen Heilung muss demnach sowohl ein Nicht-Erreichen der CR durch die Therapie sowie ein möglicher Krankheitsrückfall nach Erreichen der CR im Endpunkt erfasst werden. Krankheitsrückfälle werden über die Ereignisse Rezidiv und Tod im EFS berücksichtigt. Über die Komponente Krankheitsprogression wird ein Teil der Patientinnen und Patienten erfasst, welche keine CR erreichen. Vor dem Hintergrund der Responsekriterien repräsentiert Krankheitsprogression jedoch nicht alle Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR. SD und PR stellen ebenfalls Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR dar. Es kann nicht nachvollzogen werden, inwieweit diese Ereignisse im EFS erfasst wurden. (Circa 10 % der Studienteilnehmenden im Interventions- und Kontrollarm wiesen zum Behandlungsende eine PR oder SD auf: PR 9,5 % vs. 8,7 %; SD 0,5 % vs. 0,9 %).

Es ist fraglich, ob mit den Komponenten 3 (Initiierung einer NALT) und 4 (Resterkrankung gemäß Biopsie-Befund) der Operationalisierung des Endpunktes EFS alle Personen mit einer SD bzw. einem PR zum Ende der Therapie erfasst werden. PR und SD können über Komponente 3 abgebildet werden, sofern eine Therapie initiiert wird, was jedoch nicht immer zwangsläufig sofort zu erwarten ist. Eine Knochenmarksbiopsie nach Behandlungsende (Komponente 4) war in der Studie nur bei Personen mit Knochenmarksbeteiligung zum Zeitpunkt des Screenings obligatorisch, um eine komplette Remission zu bestätigen. Bei Personen ohne Beteiligung des Knochenmarks zum Zeitpunkt des Screenings wurde eine Knochenmarksbiopsie nach Behandlungsende nach Ermessen der Prüfpersonals (z. B. bei Verdacht auf eine Krankheitsprogression trotz eines negativen Befunds in einer Röntgenuntersuchung) durchgeführt.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten, ob im Endpunkt EFS alle Ereignisse erfasst werden, die das Nicht-Erreichen einer CR zum Behandlungsende repräsentieren. Aus diesem Grund ist unklar, ob das Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit der vorliegenden Operationalisierung vollständig abgebildet wird. Die Patientenrelevanz des Endpunktes EFS wird daher als unklar bewertet.

Bezüglich der unter Komponente 3 aufgeführten Initiierung einer NALT aufgrund eines Wirksamkeitsereignisses außer Progression oder Rezidiv wird darauf hingewiesen, dass gemäß Studienprotokoll ungeplante Strahlentherapien als NALT gewertet werden, während vor Randomisierung geplante Strahlentherapien, die nach Behandlungsende an initialen Stellen einer extranodalen Erkrankung angewendet werden sollten, keine NALT darstellten. Es wird davon ausgegangen, dass alle gemäß Studienprotokoll nicht erlaubten Therapien zur Lymphombehandlung (Immunotherapien, Immunsuppressive Therapien, cytotoxische Therapien, Biologika) eine NALT darstellen.

### Validität

Die Beurteilung des Therapieansprechens gemäß Lugano-Kriterien basiert auf PET-CT- und/oder CT-Untersuchungen und wird als valide bewertet. Einschränkend ist zu beachten, dass die Einschätzung des EFS nicht auf einer unabhängigen zentralen Beurteilung basiert, sondern durch das lokale, jedoch verblindete ärztliche Prüfpersonal erfolgte.

### **Krankheitsfreies Überleben**

Der Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt DFS war definiert als Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten CR bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der CR

im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome [1].

Patientinnen und Patienten mit Erreichen einer CR, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Rezidiv erlitten haben oder gestorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten krankheitsfreien Tumorbeurteilung zensiert. Wenn keine Tumorbeurteilung seit dem erstmaligen Auftreten einer CR durchgeführt wurde, wurde die Person zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer CR zensiert.

#### *Bewertung*

Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, bis zu welchem Zeitpunkt die für den Endpunkt DFS herangezogenen Patientinnen und Patienten ein Ansprechen gemäß CR aufweisen mussten. Da die Anzahl an CR-Ereignissen in beiden Behandlungsarmen zum Behandlungsende um 13 % geringer ist als die Anzahl der in der DFS-Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten, wird davon ausgegangen, dass sich der Zeitpunkt der CR-Feststellung zur Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten in der DFS-Population nicht auf den Behandlungsabschluss bezieht. Es stellt sich die Frage, ob sich die Differenz zwischen dem Anteil der Personen mit CR am Behandlungsende und der Anzahl der in der DFS-Analyse berücksichtigten Personen darin begründet, dass auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen zwischenzeitlich eine CR dokumentiert, aber zum Abschluss der Studienbehandlung bereits ein Rezidiv festgestellt wurde.

#### Patientenrelevanz

Ausgehend von dem vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar.

Eine Unsicherheit des Endpunktes DFS besteht darin, dass in dem Endpunkt nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die nach Abschluss der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen. Es ist denkbar, dass auch Rezidive erfasst wurden, die vor Abschluss der Therapie auftraten. Daher wird die Patientenrelevanz des DFS mit unklar bewertet.

#### Validität

Die Bewertung der Validität entspricht der des EFS.

#### **Progressionsfreies Überleben**

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) wird aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt, als primärer Endpunkt aber im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der primäre Endpunkt PFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Die Beurteilung von PFS erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome [1].

Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der genannten Ereignisse erlitten hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert, bei dem die Person progressionsfrei war. Wenn keine Post-Baseline-Tumorbeurteilung durchgeführt wurde oder alle Post-Baseline-Tumorbeurteilungen nicht bewertbar waren, wurde die Person zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus Überleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente Überleben wird im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte gemäß den Lugano-Kriterien für maligne Lymphome. Der Befund erfolgte ausschließlich anhand radiologischer bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant. In der Gesamtschau wird der Endpunkt PFS als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes nicht beurteilt.

### **Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core 30) der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument bestehend aus 30 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Personen mit Krebserkrankungen. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen:
  - Körperliche Funktion (5 Items),
  - Rollenfunktion (2 Items),
  - Emotionale Funktion (4 Items),
  - Kognitive Funktion (2 Items),
  - Soziale Funktion (2 Items),
- 8 Symptomskalen:
  - Fatigue (3 Items),
  - Schmerz (2 Items),
  - Übelkeit und Erbrechen (2 Items),
  - Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhoe (jeweils 1 Item) und zu finanziellen Schwierigkeiten (1 Item) und
- 1 Skala zum globalen Gesundheitsstatus / zur globalen Lebensqualität (2 Items).

Der EORTC QLQ-C30 bezieht sich auf den Bezugszeitraum der letzten Woche. Die einzelnen Fragen werden auf einer Likertskala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) und zur Auswertung auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der Skala globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bedeuten eine Verschlechterung der Symptome [4].

In der Studie POLARIX wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, den EORTC QLQ-C30 vor der Gabe der Studienmedikation und bevor andere Untersuchungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden, selbstständig auszufüllen. Vor Abschluss der Studienvisite

überprüfte das Prüfpersonal des Studienzentrums, ob der Fragebogen ausgefüllt wurde, und dokumentierte die Gründe für das Nichtausfüllen des Fragebogens.

Der pU wertet die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 in der Endpunktkategorie Morbidität aus.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist nicht näher beschrieben, warum der EORTC QLQ-C30 während der Behandlungsphase nicht in den Zyklen 4, 6, 7 und 8 erhoben wurde.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) wird als patientenrelevant angesehen. Die Skala finanzielle Schwierigkeiten (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

#### Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatientinnen und -patienten [3].

#### **FACT/GOG-NTX**

Der Endpunkt FACT/GOG-NTX wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX) ist ein patientenberichteter Fragebogen, der aus dem generischen FACT-G sowie einer 11 Items umfassenden Subskala zur Erfassung Chemotherapie-induzierter neurologischer Symptome besteht [6]. In der Studie POLARIX wurde ausschließlich die FACT/GOG-NTX-Subskala (Version 4) eingesetzt.

Die 11 Items der FACT/GOG-NTX-Subskala beziehen sich auf die sensorische Neuropathie (4 Items), die motorische Neuropathie (3 Items), die auditorische Neuropathie (2 Items) sowie auf Dysfunktion aufgrund von Neuropathie (2 Items). Die Items werden auf einer 5-stufigen Likertskala bewertet (von 0 „gar keine Beschwerden“ bis 4 „sehr starke Beschwerden“). Für den Subskalen-Gesamtscore werden die Werte aufaddiert, wobei Werte zwischen 0 und 44 erreicht werden können und höhere Werte auf eine stärkere Neuropathie hinweisen. Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage.

In der Studie POLARIX wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, den FACT/GOG-NTX vor der Gabe der Studienmedikation und bevor andere Untersuchungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden, selbstständig auszufüllen. Vor Abschluss der Studienvsiste überprüfte das Prüfpersonal, ob der Fragebogen ausgefüllt wurde, und dokumentierte die Gründe für das Nichtausfüllen des Fragebogens.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Neurologische Symptome bzw. Beeinträchtigungen sind patientenrelevant.

### Validität

Die Validität des FACT/GOG-NTX wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren u. a. bereits im Anwendungsgebiet (AWG) systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom bewertet. Die Validierung des Endpunktes ist auf das vorliegende AWG übertragbar.

Die FACT/GOG-NTX-Subskala bildet Chemotherapie-induzierte neurologische Symptome ab und wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)**

Der Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In der Studie POLARIX wurde die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D (European Quality of Life 5 Dimension) eingesetzt. Die VAS erfasst die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala [11]. Die Extreme sind „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und „denkbar schlechtester Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die Befragten markieren eine Stelle auf der Skala, die ihren Gesundheitszustand wiedergibt. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Der abgefragte Bezugszeitraum ist der jeweilige Tag der Erhebung.

In der Studie POLARIX wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, den EQ-5D vor der Gabe der Studienmedikation und bevor andere Untersuchungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden, selbstständig auszufüllen. Vor Abschluss der Studienvsiste überprüfte das Prüfpersonal, ob der Fragebogen ausgefüllt wurde, und dokumentierte die Gründe für das Nichtausfüllen des Fragebogens.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es ist nicht näher beschrieben, warum die EQ-5D-VAS während der Behandlungsphase nicht in den Zyklen 4, 6, 7 und 8 erhoben wurde.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante 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“.

Da die EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet.

### Validität

Die EQ-5D-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen.

### 2.3.3 Lebensqualität

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

##### Operationalisierung

###### *Beschreibung*

In der Studie POLARIX wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30 erfasst. Mit dem EORTC QLQ-C30 werden anhand von insgesamt 30 Items die gesundheitsbezogene Lebensqualität und generelle Symptome von Krebspatientinnen/Krebspatienten beurteilt. Angaben zur Fragebogenstruktur des EORTC QLQ-C30 und Hinweise zur Art und Weise der Auswertung können den vorangegangenen Ausführungen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ entnommen werden.

Der pU wertet die Skala zum globalen Gesundheitszustand / Lebensqualität und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Endpunktkategorie Lebensqualität aus.

###### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist nicht näher dargelegt, warum der EORTC QLQ-C30 während der Behandlungsphase nicht in den Zyklen 4, 6, 7 und 8 erhoben wurde.

##### Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist patientenrelevant.

##### Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten [3].

#### **FACT-LymS**

Der Endpunkt FACT-LymS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

##### Operationalisierung

###### *Beschreibung*

Der Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) ist ein patientenberichteter Fragebogen, der aus dem generischen FACT-General (FACT-G, 27 Items) und einer 15 Items umfassenden Subskala zu Lymphom-spezifischen Symptomen (FACT-LymS) besteht [5]. In der Studie POLARIX wurde ausschließlich die Subskala FACT-LymS (Version 4) eingesetzt.

Patientinnen und Patienten bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten 7 Tage jeweils auf einer 5-stufigen Likertskala von 0–4 (0 = gar nicht bis 4 = sehr stark). Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Subskalen wird ein Subskalen-Score berechnet (FACT-LymS; Bereich 0–60 Punkte). Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.

In der Studie POLARIX wurden die Studienteilnehmenden gebeten, den FACT-LymS vor der Gabe der Studienmedikation und bevor andere Untersuchungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden, selbstständig auszufüllen. Vor Abschluss der Studienvsiste überprüfte das Prüfpersonal, ob der Fragebogen ausgefüllt wurde, und dokumentierte die Gründe für das Nichtausfüllen des Fragebogens.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist nicht näher beschrieben, warum die FACT-LymS während der Behandlungsphase nicht in den Zyklen 4, 6, 7 und 8 erhoben wurde.

### Patientenrelevanz

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, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt FACT-LymS wird als patientenrelevant angesehen.

### Validität

Die Validität des Endpunktes FACT-LymS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren u. a. bereits im AWG follikuläres Lymphom bewertet und die Validierung des Endpunktes ist auf das vorliegende AWG übertragbar.

## **2.3.4 Sicherheit**

### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Ein UE war definiert als jedes neu aufgetretene medizinische Ereignis unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht oder nicht. Ein UE kann jedes nachteilige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborwertes), Symptom oder jede Erkrankung, welche zeitlich mit der Studienbehandlung assoziiert auftritt, jede neue Erkrankung oder Verschlechterung einer bestehenden Krankheit sein. Eine Verschlechterung von Laborparametern oder Befunden in anderen Tests (z. B. EKG) wurde nur dann als UE gewertet, wenn es mit Symptomen assoziiert war oder zu einer Änderung in der Gabe der Studienmedikation, Begleitmedikation oder zu einem Abbruch der Studienmedikation geführt hat.

Im Studienprotokoll war definiert, dass Ereignisse, die eindeutig mit dem erwarteten Fortschreiten der Lymphomerkrankung übereinstimmten, nicht als UE erfasst werden sollten. Diese Ereignisse sollten nur als Daten zur Wirksamkeitsbewertung berücksichtigt werden. Für die Studie wurde davon ausgegangen, dass in den meisten Fällen das zu erwartende Progressionsmuster auf den Lugano-Response-Kriterien basiert. In seltenen Fällen kann das Fortschreiten der Krankheit anhand der Verschlechterung der Symptome festgestellt werden. Es sollten jedoch alle Anstrengungen unternommen werden, um das Fortschreiten der Krankheit anhand objektiver Kriterien zu dokumentieren. Sofern Unsicherheiten darüber bestanden, ob ein Ereignis auf ein Fortschreiten der Krankheit zurückzuführen war, sollte es als UE gemeldet werden.

Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, aber vor Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die durch einen nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Eingriff (z. B. invasive Eingriffe wie Biopsien, Absetzen von Medikamenten) gemeldet werden sollten, erhoben. Ab Verabreichung der Studienmedikation wurden UE bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

Die vorliegenden Auswertungen zum Auftreten von UE beziehen sich auf UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Beginn einer NALT (je nachdem was früher eintrat) aufgetreten sind (treatment-emergent AE).

UE wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.1 kodiert und nach den Terminologiekriterien Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 klassifiziert.

Ein SUE war definiert als jedes UE, das:

- tödlich ist,
- lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergeht oder
- ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis ist, das die Patientin / den Patienten gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht.

Folgende UE von besonderem Interesse waren im Studienprotokoll präspezifiziert:

- Arzneimittel-induzierte Leberschädigung, die eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) in Verbindung mit entweder einem erhöhten Bilirubin oder einer klinischen Gelbsucht entsprechend Hy's Law einschließt
- Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation
- Sensorische und/oder motorische periphere Neuropathie  $\geq$  Grad 2
- Infektionen  $\geq$  Grad 3.

Des Weiteren wurden folgende UE als ausgewählte UE a priori vom pU definiert:

- Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie (alle Grade)
- Sensorische und/oder motorische periphere Neuropathie (alle Grade)
- Infektionen (alle Grade)
- Hepatische Toxizität (alle Grade).

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es bleibt unklar, welche Ereignisse einer Progression den UE zugeordnet wurden.

### Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

### Validität

Die Erhebung von UE wird als valide angesehen. Es bleibt unklar, ob die Ereignisse der Grunderkrankung bei der Auswertung der UE vollständig herausgerechnet wurden. Daher ist bei der Ergebnisinterpretation zu beachten, dass basierend auf der Operationalisierung die berichteten UE eventuell auch krankheitsbedingte Ereignisse abbilden können.

### 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

*Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie POLARIX*

Studienphase	Screening	Behandlungsphase (21-tägige Behandlungszyklen)								Visite zu Behandlungsende/vorzeitigem Abbruch <sup>1)</sup>	Nachbeobachtung <sup>2)3)</sup>
		Tag	Z1, T1	Z2, T1	Z3, T1	Z4, T1	Z5, T1	Z6, T1	Z7, T1		
<b>Tag</b>	<b>-28 bis 1</b>										
<b>Endpunkt</b>											
Gesamtüberleben		kontinuierlich									
PFS, EFS/DFS <sup>4)</sup>											
Körperliche Untersuchung <sup>5)</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Knochenmarkuntersuchung <sup>6)</sup>	x									x <sup>6)</sup>	x
CT/MRT-Scan, PET-CT-Scan <sup>7)</sup>	x				x <sup>7)</sup>					x	x
EORTC QLQ-C30		x	x	x		x				x	x <sup>8)</sup>
FACT/GOG-NTX		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x <sup>8)</sup>
EQ-5D-VAS		x	x	x		x				x	x <sup>8)</sup>
FACT-LyMS		x	x	x		x				x	x <sup>8)</sup>
Unerwünschte Ereignisse <sup>9)</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

<sup>1)</sup> Visite erfolgte 4 bis 8 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments. Dies galt auch für Behandlungsabbrüche aufgrund einer Krankheitsprogression oder aus anderen Gründen während des Studienzeitraums.

<sup>2)</sup> Studienvisiten nach Behandlungsende / vorzeitigem Abbruch erfolgten in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, danach alle 6 Monate für die folgenden 3 Jahre. Danach wurde etwa alle 6 Monate bis Studienende telefonisch Kontakt aufgenommen.

<sup>3)</sup> Nach 5 Jahren wurden die Patientinnen und Patienten nur für das Gesamtüberleben und die Einleitung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie (NALT) durch telefonischen Kontakt etwa alle 6 Monate bis zum Studienende, bis zur Rücknahme der Einwilligung oder Tod nachverfolgt. Nach einer Krankheitsprogression wurden die Studienteilnehmenden telefonisch für das Gesamtüberleben, die Erfassung von UE und die Einleitung einer neuen NALT nachverfolgt.

<sup>4)</sup> EFS und DFS werden ergänzend dargestellt, PFS ist im Anhang abgebildet.

<sup>5)</sup> Die gezielte körperliche Untersuchung sollte innerhalb von 48 Stunden nach dem ersten Tag eines Behandlungszyklus oder einer geplanten Visite erfolgen.

<sup>6)</sup> Bei Studienteilnehmenden mit Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt des Screenings war eine erneute Biopsie bei Behandlungsende nur zur Bestätigung einer CR erforderlich. Ansonsten sollte eine Knochenmarkbiopsie nach dem Screening im Ermessen des Prüfpersonals durchgeführt werden (z. B. wenn ein klinischer Verdacht auf eine Krankheitsprogression im Knochenmark bestand, ohne dass eine Progression durch Röntgenaufnahmen nachgewiesen wurde).

<sup>7)</sup> Die CT- und PET-CT-Untersuchung zu Behandlungsende sollte ggf. vor einer Konsolidierungstherapie (z. B. Strahlentherapie) erfolgen. In der Nachbeobachtungsphase sollten PET-CT-Untersuchungen im Ermessen des Prüfpersonals durchgeführt werden. Bei allen Studienteilnehmenden ohne Krankheitsprogression wurden CT-Scans (mit Kontrastmittel; PET-CT wurden auch akzeptiert) alle 6 Monate für 2 Jahre und dann alle 12

Monate für die folgenden 3 Jahre erhoben, danach nur bei klinischer Indikation im Ermessen des Prüfpersonals (die letzte Röntgenuntersuchung wird etwa 5 Jahre nach der Visite zu Behandlungsende / vorzeitigem Abbruch durchgeführt).

- <sup>8)</sup> Alle PRO-Fragebögen sollten während der Nachbeobachtung alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren nach Behandlungsende oder vorzeitigem Abbruch und danach alle 12 Monate für die folgenden 3 Jahre ausgefüllt werden.
- <sup>9)</sup> UE wurden bei jedem Studienbesuch bis 90 Tage nach Abschluss oder Abbruch der Studienbehandlung erhoben. Nach diesem Zeitraum sollte das Prüfpersonal nur noch SUE melden, die mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht wurden (ohne zeitliche Beschränkung). Alle UE von besonderem Interesse, die gemäß Prüfpersonal mit dem Studienmedikament in Verbindung standen, sollten bis 12 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments berichtet werden.

Abkürzungen: CR: komplette Remission; CT: Computertomographie; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; eCRF: elektronisches Fallberichtsformular; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissionstomographie; PFS: Progression free survival; PRO: Patient Reported Outcome; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; T: Tag; Z: Zyklus.

## 2.4 Statistische Methoden

Der finale SAP liegt in der Version 4.0 vom 01.12.2021 vor, in der Änderungen nach dem a priori geplanten Datenschnitt vom 28.06.2021 vorgenommen wurden. Eine relevante Änderung im Vergleich zur Version 3 vom 12.10.2020 war das Hinzufügen der zweiten formalen Interimsanalyse zum Gesamtüberleben 32 Monate nach Aufnahme der letzten Patientin / des letzten Patienten in die Studie.

### Analysepopulationen

- ITT-Population: alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die zugewiesene Behandlung erhielten oder nicht.
- Sicherheitspopulation: alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin oder Prednison) erhalten haben, wobei sie nach dem tatsächlich erhaltenen Behandlungsschema gruppiert werden.
- PRO-Population: alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die eine Baseline- und mindestens eine Postbaseline-Bewertung haben.

### Datenschnitte

Die Studie POLARIX ist noch laufend. Für die Nutzenbewertung liegt der 1. Datenschnitt vom 28. Juni 2021 vor. Dieser Datenschnitt erfolgte a priori geplant ereignisgesteuert, wenn 228 PFS-Ereignisse in der ITT-Population eingetreten waren bzw. frühestens 24 Monate nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten in die Studie (globale Studie). Alle im SAP aufgeführten Endpunkte wurden zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse analysiert. Der 2. Datenschnitt vom 25. Februar 2022 war nicht präspezifiziert und wurde nicht von den Zulassungsbehörden gefordert. Dieser Datenschnitt wurde im Modul 4 des Dossiers vom pU ergänzend für die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben genutzt. Der 3. Datenschnitt ist noch ausstehend für Juni 2022: Die präspezifizierte und finale Analyse zum Gesamtüberleben erfolgt 36 Monate, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde.

Für die Nutzenbewertung wird der 1. Datenschnitt vom 28. Juni 2021 herangezogen.

## **Einschätzung zu den vorgelegten statistischen Analysen**

### Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben, Krankheitsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben

Die Analysen erfolgten wie präspezifiziert unter Berücksichtigung der bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen.

### Patientenberichtete Endpunkte

Für das Modul 4 des Dossiers wurden Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im EORTC QLQ-C30, in der EQ-5D-VAS, im FACT-LymS und FACT/GOG-NTX mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu den Messzeitpunkten Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende durchgeführt. In diesen Responderanalysen wurde eine Person als Responder gewertet, sobald sie zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D-VAS, um mindestens 7 Punkte im FACT/GOG-NTX bzw. um mindestens 9 Punkte im FACT-LymS im Vergleich zu Baseline aufwies. Es wurde das relative Risiko mit 95%-KI ermittelt. Entsprechende Responderanalysen zu Verbesserungen in den Scores liegen nicht vor. In dem vorliegenden AWG werden jedoch Responderanalysen zur Verschlechterung als ausreichend erachtet. Zusätzlich wurde im Modul 4 des Dossiers für die patientenberichteten Endpunkte die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM) sowie anhand von Mittelwert-Plots (Mean Plots) berichtet. Die Auswertungen anhand der Responderanalysen und MMRM-Analysen erfolgten jeweils in der PRO-Population.

Grundsätzlich wird die Anwendung einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite für Responderanalysen der vorliegenden patientenberichteten Endpunkte mit Ausnahme des EORTC QLQ-C30 als geeignet angesehen. Für den EORTC QLQ-C30 werden Responderanalysen mit einer Veränderung um 10 Punkte akzeptiert.

Kritisch wird der Umgang mit fehlenden Werten in den mit dem Dossier vorgelegten Responderanalysen betrachtet. Gemäß den vorliegenden Informationen wurden Personen mit fehlenden Werten aus der Auswertungspopulation für die Responderanalysen zur Verschlechterung entfernt. Dieses Vorgehen wird vor dem Hintergrund des Anteils an fehlenden Werten zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten als nicht adäquat bewertet. Daher werden diese Responderanalysen nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der pU begründete im Modul 4 des Dossiers die Verwendung der Responderanalysen zu 2 Erhebungszeitpunkten für die patientenberichteten Endpunkte anstelle der für 3 Skalen präspezifizierten und durchgeführten Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in der Skala körperliche Funktion und Fatigue des EORTC QLQ-C30 sowie Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 3$  Punkte im FACT-LymS) damit, dass der Zeitraum zwischen den einzelnen Erhebungszeitpunkten der PRO-Fragebögen zu groß sei, um aussagekräftige Ergebnisse in den Ereigniszeitanalysen zu erhalten. Die Anzahl der Erhebungen wurde für alle PRO-Instrumente in Protokollamendment 3 für die Beobachtungszeit nach Behandlungsende verringert, um die Studienteilnehmenden zu entlasten. Während der 8 Behandlungsvisiten wurden der EORTC QLQ-C30 sowie FACT-LymS nicht zu den Visiten 4, 6 und 8 erhoben. Es wurde davon ausgegangen, dass eine Verschlechterung v. a. in der Anfangszeit der Behandlung zu erwarten ist, weshalb diese Erhebungszeitpunkte gewählt wurden. Dies wird durch den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve bestätigt. Daher werden die Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung in den beiden EORTC-QLQ-C30-Skalen um 10 Punkte trotz ihrer Limitation dargestellt. Die für die Ereigniszeitanalyse zur Verschlechterung im FACT-LymS präspezifizierte Responseschwelle von 3 Punkten liegt unterhalb der akzeptierten

Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite, sodass die Ereigniszeitanalyse zum FACT-LymS nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Für die anderen Skalen des EORTC QLQ-C30, den FACT/GOG-NTX und die EQ-5D-VAS liegen keine Ereigniszeitanalysen vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vorgelegten MMRM-Analysen herangezogen. Für einen Teil der Skalen (EORTC QLQ-C30: Symptomskalen, FACT/GOG-NTX) handelt es sich hierbei um präspezifizierte Analysen, auch wenn das Modell im SAP nicht genau spezifiziert wurde. Im SAP konnten keine Angaben identifiziert werden, welche Variablen in das MMRM-Modell eingehen sollten und welche Kovarianzstruktur verwendet werden sollte. In den für den Studienbericht und das Modul 4 des Dossiers durchgeführten MMRM-Analysen wurden die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen nicht berücksichtigt.

Unerwünschte Ereignisse

Die Analysen beziehen sich auf die Sicherheitspopulation. Im SAP war eine deskriptive Auswertung der UE geplant. Post hoc wurden relative Risiken mit 95%-KI für alle Sicherheitsendpunkte geschätzt. Die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung wurden aus Konvergenzgründen nicht berücksichtigt.

**Subgruppenanalysen**

Der pU legte keine Subgruppenanalysen mit dem Modul 4 des Dossiers vor.

**2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie POLARIX

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
POLARIX	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

<sup>1)</sup> Patientinnen und Patienten wurden 1:1 auf die Behandlungsarme (Pola+R-CHP : R-CHOP) randomisiert (permutierte Blockrandomisierung), stratifiziert für IPI-Score, Bulky Disease und geografische Region

Abkürzungen: IPI: Internationaler Prognostischer Index; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie POLARIX**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Ereignisfreies Überleben	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Krankheitsfreies Überleben	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
FACT/GOG-NTX	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>3)</sup>	Unklar
EQ-5D-VAS	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>3)</sup>	Unklar
EORTC QLQ-C30					
Ereigniszeitanalysen	Ja	Ja <sup>4)</sup>	Nein	Ja <sup>5)</sup>	Unklar
MMRM-Analysen	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>3)</sup>	Unklar
FACT-LymS	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>3)</sup>	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Nein <sup>6)</sup>	Niedrig

<sup>1)</sup> Aufbruch der Randomisierung durch Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die eine CR erreicht haben (Selektion). Der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Personen bezogen auf die randomisierte Population beträgt 87 % bzw. 83 %.

<sup>2)</sup> Die Auswertung der Skalen basiert auf der PRO-Population. Personen mit fehlenden Werten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Der Anteil der nicht in der MMRM-Analyse zu Behandlungsende berücksichtigten Personen beträgt je nach Skala bis zu 16 % bzw. 19 %. Es ist nicht auszuschließen, dass das Fehlen der Werte abhängig von den unbeobachteten Werten ist. Eine Begründung für eine Missing-at-random-Annahme liegt nicht vor.

<sup>3)</sup> Keine Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren in den MMRM-Analysen. Eine Begründung liegt hierfür nicht vor.

<sup>4)</sup> Die Ereigniszeitanalyse der Skalen Fatigue und körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zur Zeit bis zur Verschlechterung erfolgte in der ITT-Population.

<sup>5)</sup> Vor dem Hintergrund der Fragebogenrücklaufquoten ist zu beachten, dass nicht beurteilbar ist, ob Personen, für die ab einem bestimmten Erhebungszeitpunkt keine Daten verfügbar waren, zur letztverfügbaren Erhebung eine Verschlechterung des Zustandes berichteten und in der Ereigniszeitanalyse als Ereignis gewertet wurden oder nicht (und dann entsprechend zensiert wurden). Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor. Daher ist ein Risiko für informative Zensierung bei der Ereigniszeitanalyse nicht auszuschließen.

<sup>6)</sup> Die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung wurden aus Konvergenzgründen nicht in der Analyse berücksichtigt.

Abkürzungen: CR: komplette Remission; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; FACT GOG/NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ITT: Intention to Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcome.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In die Studie POLARIX wurden insgesamt 879 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert randomisiert und auf die Behandlungsarme zugeteilt. Zum Datenschnitt vom 28.06.2021 hatten 66 Personen (15,0 %) im Polatuzumab-Arm und 76 Personen (17,3 %) im Kontrollarm die Studie abgebrochen. Der Hauptgrund für einen Abbruch der Studie war das Versterben der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie POLARIX, Datenschnitt: 28.06.2021

Studie POLARIX Allgemeine Angaben	Pola+R-CHP	R-CHOP
ITT-Population <sup>1)</sup> , n (%)	440 (100)	439 (100)
Sicherheitspopulation <sup>1,2)</sup> , n (%)	435 (98,9)	438 (99,8)
Personen, die keine Studienmedikation erhielten, n (%)	4 (0,9)	2 (0,5)
Mindestens eine Dosis Polatuzumab Vedotin bzw. Vincristin erhalten, n (%)	435 (98,9)	436 (99,3)
Personen, die noch in der Studie sind, n (%)	374 (85,0)	363 (82,7)
Frühzeitiger Abbruch der Studie, n (%)	66 (15,0)	76 (17,3)
Abbruchgrund, n (%)		
Tod	51 (11,6)	57 (13,0)
Lost to Follow-up	3 (0,7)	2 (0,5)
Entscheidung Ärztin/Arzt	3 (0,7)	3 (0,7)
Entzug der Einverständniserklärung	7 (1,6)	13 (3,0)
Anderer Grund	2 (0,5)	1 (0,2)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	49 (11,1)	60 (13,7)
Abbruchgrund, n (%)		
UE	9 (2,0)	17 (3,9)
Krankheitsprogression	12 (2,7)	17 (3,9)
Entscheidung Ärztin/Arzt	10 (2,3)	10 (2,3)
Tod	11 (2,5)	4 (0,9)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (1,4)	9 (2,1)
Anderer Grund	1 (0,2)	3 (0,7)
Abbruch der Einnahme von Polatuzumab Vedotin/Placebo, n (%) <sup>3)</sup>	35 (8,0)	49 (11,2)
Abbruchgrund, n (%) <sup>3)</sup>		
UE	9 (2,1)	19 (4,3)
Krankheitsprogression	6 (1,4)	10 (2,3)
Entscheidung Ärztin/Arzt	6 (1,4)	5 (1,1)
Tod	10 (2,3)	3 (0,7)
Entzug der Einverständniserklärung	4 (0,9)	8 (1,8)
Anderer Grund	0 (0)	4 (0,9)
Abbruch der Einnahme von Vincristin/Placebo, n (%) <sup>3)</sup>	35 (8,0)	49 (11,2)
Abbruchgrund, n (%) <sup>3)</sup>		
UE	9 (2,1)	19 (4,3)
Krankheitsprogression	6 (1,4)	10 (2,3)
Entscheidung Ärztin/Arzt	6 (1,4)	5 (1,1)
Tod	10 (2,3)	3 (0,7)
Entzug der Einverständniserklärung	4 (0,9)	8 (1,8)
Anderer Grund	0 (0)	4 (0,9)

<b>Studie POLARIX Allgemeine Angaben</b>	<b>Pola+R-CHP</b>	<b>R-CHOP</b>
Abbruch der Einnahme von Rituximab, n (%) <sup>3)</sup>	48 (11,0)	61 (13,9)
Abbruchgrund, n (%) <sup>3)</sup>		
UE	9 (2,1)	16 (3,7)
Krankheitsprogression	12 (2,8)	16 (3,7)
Entscheidung Ärztin/Arzt	9 (2,1)	13 (3,0)
Tod	11 (2,5)	4 (0,9)
Entzug der Einverständniserklärung	7 (1,6)	9 (2,1)
Anderer Grund	0 (0)	3 (0,7)
Abbruch der Einnahme von Doxorubicin, n (%) <sup>3)</sup>	30 (6,9)	41 (9,4)
Abbruchgrund, n (%) <sup>3)</sup>		
UE	4 (0,9)	11 (2,5)
Krankheitsprogression	6 (1,4)	10 (2,3)
Entscheidung Ärztin/Arzt	6 (1,4)	5 (1,1)
Tod	10 (2,3)	3 (0,7)
Entzug der Einverständniserklärung	4 (0,9)	8 (1,8)
Anderer Grund	0 (0)	4 (0,9)
Abbruch der Einnahme von Cyclophosphamid, n (%) <sup>3)</sup>	30 (6,9)	41 (9,4)
Abbruchgrund, n (%) <sup>3)</sup>		
UE	4 (0,9)	11 (2,5)
Krankheitsprogression	6 (1,4)	10 (2,3)
Entscheidung Ärztin/Arzt	6 (1,4)	5 (1,1)
Tod	10 (2,3)	3 (0,7)
Entzug der Einverständniserklärung	4 (0,9)	8 (1,8)
Anderer Grund	0 (0)	4 (0,9)
Abbruch der Einnahme von Prednison <sup>4)</sup> , n (%) <sup>3)</sup>	30 (6,9)	43 (9,8)
Abbruchgrund, n (%) <sup>3)</sup>		
UE	4 (0,9)	12 (2,7)
Krankheitsprogression	6 (1,4)	10 (2,3)
Entscheidung Ärztin/Arzt	6 (1,4)	6 (1,4)
Tod	10 (2,3)	3 (0,7)
Entzug der Einverständniserklärung	4 (0,9)	9 (2,1)
Anderer Grund	0 (0)	3 (0,7)
Mediane Behandlungsdauer Monate (min; max)	Siehe Tabelle 11	
Mediane OS-Beobachtungsdauer Monate (min; max)	28,1 (0; 43)	28,2 (0; 42)

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden

<sup>2)</sup> Von den randomisierten Patientinnen und Patienten erhielten 4 Personen im Interventionsarm und 2 Personen im Kontrollarm keine Studienmedikation und wurden aus der Sicherheitspopulation ausgeschlossen. Zudem wurde jeweils 1 Person in den Behandlungsarmen zwar mit der Studienmedikation behandelt, erhielt aber kein Polatumumab Vedotin bzw. Vincristin. Beide Personen wurden in die R-CHOP-Sicherheitspopulation für die Zwecke der Sicherheitsanalyse eingeschlossen.

<sup>3)</sup> %-Anteil bezogen auf die Sicherheitspopulation

<sup>4)</sup> Äquivalent: Prednisolon, Methylprednisolon

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben; Pola+R-CHP: Polatumumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 10).

*Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie POLARIX, ITT-Population;  
Datenschnitt: 28.06.2021*

<b>Studie POLARIX Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Pola+R-CHP N = 440</b>	<b>R-CHOP N = 439</b>
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	63,1 (11,4) 65,0 (19,0; 80,0)	63,0 (11,9) 66,0 (19,0; 80,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 18 bis 64 ≥ 65	209 (47,5) 231 (52,5)	203 (46,2) 236 (53,8)
<i>Geschlecht, n (%)</i> Männlich Weiblich	239 (54,3) 201 (45,7)	234 (53,3) 205 (46,7)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> Kaukasisch/weiß Asiatisch Schwarz oder afroamerikanisch Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner Ureinwohner Nordamerikas oder Indigene aus Alaska Unbekannt	235 (53,4) 85 (19,3) 8 (1,8) 0 (0) 1 (0,2) 105 (23,9)	236 (53,8) 84 (19,1) 8 (1,8) 3 (0,7) 2 (0,5) 100 (22,8)
<i>Region, n (%)<sup>1)</sup></i> Westeuropa/USA/Kanada/Australien Asien Rest der Welt	302 (68,6) 81 (18,4) 57 (13,0)	301 (68,6) 79 (18,0) 59 (13,4)
<i>IPI zu Screening (eCRF), n (%)</i> 1 2 3 4 5	1 (0,2) 164 (37,3) 174 (39,5) 76 (17,3) 25 (5,7)	0 (0) 165 (37,6) 156 (35,5) 96 (21,9) 22 (5,0)
<i>IPI-Score, n (%)<sup>2)</sup></i> 2 3–5	167 (38,0) 273 (62,0)	167 (38,0) 272 (62,0)
<i>ECOG-PS zu Baseline, n (%)</i> 0 1 2 Unbekannt	175 (39,8) 199 (45,2) 66 (15,0) 0 (0)	173 (39,4) 190 (43,3) 75 (17,1) 1 (0,2)
<i>Ann-Arbor-Stadium bei Erstdiagnose, n (%)</i> 1 2 3 4	2 (0,5) 45 (10,2) 124 (28,2) 269 (61,1)	9 (2,1) 43 (9,8) 108 (24,6) 279 (63,6)
<i>Anzahl an extranodalen Stellen, n (%)</i> 0–1 ≥ 2	227 (51,6) 213 (48,4)	226 (51,5) 213 (48,5)
<i>Bulky Disease, n (%)<sup>1)</sup></i> Vorhanden Nicht vorhanden	193 (43,9) 247 (56,1)	192 (43,7) 247 (56,3)

<b>Studie POLARIX Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Pola+R-CHP N = 440</b>	<b>R-CHOP N = 439</b>
<i>Knochenmarkbeteiligung bei Diagnose, n (%)</i>		
Ja	76 (17,3)	72 (16,4)
Nein	342 (77,7)	349 (79,5)
Unbestimmt	11 (2,5)	11 (2,5)
Fehlend	11 (2,5)	7 (1,6)
<i>Zeit ab Diagnose bis Gabe Studienmedikation (in Tagen)</i>	n = 436	n = 437
MW (SD)	30,0 (21,5)	33,0 (35,7)
Median (min; max)	26,0 (1,0; 195,0)	27,0 (1,0; 621,0)
<i>NHL Histologische Diagnose (eCRF), n (%)</i>		
DLBCL, NOS, ABC, GCB	373 (84,8)	367 (83,6)
HGBL, NOS; DHL/THL	43 (9,8)	50 (11,4)
Anderes großzelliges B-Zell-Lymphom	24 (5,5)	22 (5,0)
<i>Double-Expressor-Lymphom, n (%)</i>		
Ja	139 (31,6)	151 (34,4)
Nein	223 (50,7)	215 (49,0)
Unbekannt	78 (17,7)	73 (16,6)
<i>Double-/Triple-Hit-Lymphom, n (%)</i>		
Ja	26 (5,9)	19 (4,3)
Nein	305 (69,3)	315 (71,8)
Unbekannt	109 (24,8)	105 (23,9)
<i>Cell of Origin (COO), n (%)</i>		
ABC	102 (23,2)	119 (27,1)
GCB	184 (41,8)	168 (38,3)
Nicht klassifiziert	44 (10,0)	51 (11,6)
Unbekannt	110 (25,0)	101 (23,0)
<i>Erkrankungen in der Vorgeschichte, n (%)</i>	N = 435	N = 438
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	206 (47,4)	200 (45,7)
Herzkrankungen	87 (20,0)	84 (19,2)
Allg. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	105 (24,1)	99 (22,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	92 (21,1)	90 (20,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	207 (47,6)	224 (51,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenkrankung	165 (37,9)	155 (35,4)
Erkrankungen des Nervensystems	92 (21,1)	103 (23,5)
Psychiatrische Erkrankungen	95 (21,8)	123 (28,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums	111 (25,5)	119 (27,2)
Gefäßerkrankungen	211 (48,5)	214 (48,9)

<sup>1)</sup> Stratifizierungsfaktor der Randomisierung.

Abkürzungen: ABC: aktivierter B-Zell-Typ; DHL: Double-Hit-Lymphom; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GCB: Keimzentrums-B-Zell-Typ; eCRF: elektronisches Fallberichtsformular; HGBL: hochgradiges B-Zell-Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to Treat; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; NOS: nicht anderweitig spezifiziert; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; SD: Standardabweichung; THL: Triple-Hit-Lymphom.

## Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021

Studie POLARIX Exposition mit der Studienmedikation	Pola+R-CHP N = 435					R-CHOP N = 438				
	Pola	RTX	CYC	DOX	PRED	VIN	RTX	CYC	DOX	PRED
Behandlungsdauer <sup>1)</sup> (Monate)										
MW (SD)	3,4 (0,6)	4,7 (0,9)	3,5 (0,6)	3,5 (0,6)	3,6 (0,6)	3,4 (0,7)	4,6 (1,2)	3,4 (0,7)	3,4 (0,7)	3,5 (0,7)
Median (min; max)	3,5 (0; 5)	4,9 (0; 8)	3,5 (0; 5)	3,5 (0; 5)	3,6 (0; 5)	3,5 (0; 8)	4,9 (0; 11)	3,5 (0; 8)	3,5 (0; 8)	3,6 (0; 6)
Anzahl an Zyklen										
MW (SD)	5,8 (0,8)	7,6 (1,3)	5,8 (0,8)	5,8 (0,8)	5,8 (0,8)	5,7 (1,0)	7,4 (1,6)	5,7 (1,0)	5,7 (1,0)	5,7 (1,0)
Median (min; max)	6,0 (1; 6)	8,0 (1; 8)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)	8,0 (1; 8)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)
Dosisreduktion aufgrund von UE, n (%)	30 (6,9)	- <sup>2)</sup>	13 (3,0)	14 (3,2)	k. A.	51 (11,6)	- <sup>2)</sup>	17 (3,9)	17 (3,9)	k. A.

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

<sup>2)</sup> Es waren keine Dosisänderungen für Rituximab erlaubt.

Abkürzungen: CYC: Cyclophosphamid; DOX: Doxorubicin; k. A.: keine Angabe; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; Pola: Polatuzumab Vedotin; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; PRED: Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RTX: Rituximab; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte Ereignisse; VIN: Vincristin.

## Begleitmedikation

Alle Studienteilnehmenden erhielten mindestens eine Begleitmedikation. Die Angaben zu den häufigsten Begleitmedikationen sind in Tabelle 12 abgebildet.

Tabelle 12: Begleitmedikation; Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021

Studie POLARIX Begleitmedikation <sup>1)</sup> mit einer Häufigkeit von $\geq 40\%$ ATC-Klassifikation	Pola+R-CHP N = 435 n (%)	R-CHOP N = 438 n (%)
Erhalt mindestens einer Begleitmedikation	435 (100,0)	438 (100,0)
<b>Alimentäres System und Stoffwechsel</b>	424 (97,5)	427 (97,5)
Ondansetron	221 (50,8)	234 (53,4)
<b>Dermatika</b>	415 (95,4)	420 (95,9)
<b>Antineoplastische und immunmodulierende Mittel</b>	409 (94,0)	421 (96,1)
Filgrastim	213 (49,0)	195 (44,5)
Pegfilgrastim	198 (45,5)	207 (47,3)
<b>Nervensystem</b>	405 (93,1)	409 (93,4)
Paracetamol	377 (86,7)	379 (86,5)
<b>Respirationstrakt</b>	396 (91,0)	405 (92,5)
<b>Sinnesorgane</b>	389 (89,4)	392 (89,5)
<b>Antiinfektiva zur systemischen Anwendung</b>	373 (85,7)	372 (84,9)
Sulfamethoxazol/Trimethoprim	215 (49,4)	185 (42,2)
<b>Blut und blutbildende Organe</b>	300 (69,0)	315 (71,9)
<b>Kardiovaskuläres System</b>	322 (74,0)	293 (66,9)
<b>Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline</b>	288 (63,9)	280 (63,9)
<b>Muskel- und Skelettsystem</b>	281 (64,6)	272 (62,1)
Allopurinol	181 (41,6)	192 (43,8)
<b>Urogenitalsystem und Sexualhormone</b>	265 (60,9)	284 (64,8)

<sup>1)</sup> Begleitmedikamente, die in den letzten 7 Tagen vor Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament bis zum Abschluss/Abbruch der Studie eingenommen wurden.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem); Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

Eine Vorbehandlung mit Steroiden innerhalb von 7 Tagen vor Gabe der Studienmedikation (Zyklus 1 Tag 1) erhielten 164 Personen (37,7 %) im Polatuzumab-Arm und 169 Personen (38,6 %) im Kontrollarm.

Laut Studienprotokoll sollten alle Studienteilnehmenden einen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) zur Neutropenie-Prophylaxe während Zyklus 1–6 erhalten. G-CSF zur Prophylaxe erhielten 90,1 % der Patientinnen und Patienten (n = 392) im Polatuzumab-Arm und 93,2 % der Studienteilnehmenden (n = 408) im Kontrollarm.

## Folgetherapien

Tabelle 13: Folgetherapien, Studie POLARIX, ITT-Population, Datenschnitt: 28.06.2021

Studie POLARIX Folgetherapien	Pola+R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Erhalt mindestens einer Folgetherapie, n (%)	99 (22,5)	133 (30,3)
vor PFS-Ereignis	7 (1,6)	16 (3,6)
nach PFS-Ereignis	64 (14,5)	93 (21,2)
ohne PFS-Ereignis	29 (6,6)	31 (7,1)
Art der Folgetherapie, n (%)		
Strahlentherapie	41 (9,3)	57 (13,0)
Vorab geplante Strahlentherapie	11 (2,5)	18 (4,1)
Ungeplante Strahlentherapie	30 (6,8)	39 (8,9)
Systemische Therapie <sup>1)</sup>	75 (17,0)	103 (23,5)
Autologe Stammzelltransplantation	17 (3,9)	30 (6,8)
Allogene Stammzelltransplantation	0 (0,0)	1 (0,2)
CAR-T-Zelltherapie	9 (2,0)	16 (3,6)
Polatuzumab Vedotin	0	8 (1,8)

<sup>1)</sup> Keine weitere Aufschlüsselung nach Art der Therapie (z. B. Chemotherapie, Antikörpertherapie) außer den aggregierten Daten zu Stammzelltherapie, CAR-T-Zellen und Polatuzumab.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

## 3.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

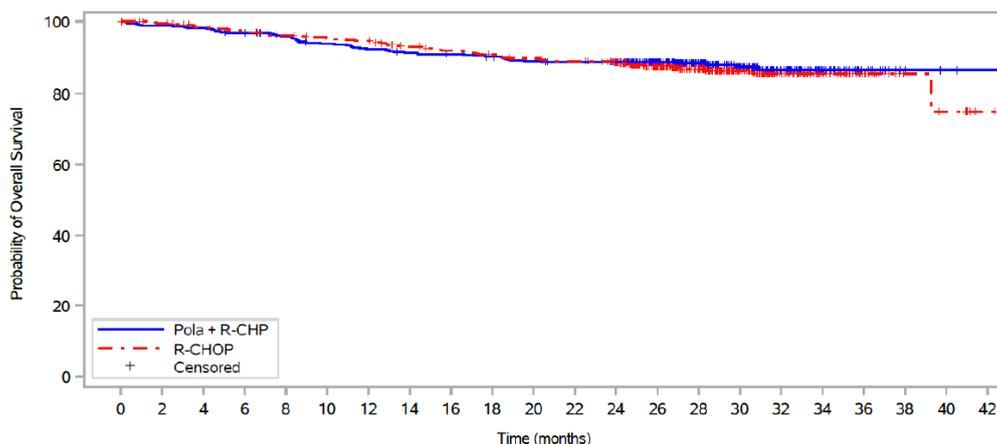
Die Ergebnisse der primären Interimsanalyse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 14 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 28.06.2021

Studie POLARIX Gesamtüberleben	Pola+R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Todesfälle, n (%)	53 (12,0)	57 (13,0)
Zensierungen, n (%)	387 (88,0)	382 (87,0)
Zensierungsgrund lebend	387 (88,0)	382 (87,0)
Mediane Beobachtungszeit [95%-KI] (Monate)	28,1 [27,7; 28,7]	28,2 [27,4; 28,8]
Mediane Überlebenszeit [95%-KI] (Monate)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	0,94 [0,65; 1,37]; 0,752	
Überlebensrate zu 30 Monaten, % [95%-KI]	87,3 [83,9; 90,6]	86,3 [82,9; 89,7]

<sup>1)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease, definiert als eine Läsion  $\geq 7,5$  cm (vorhanden vs. nicht vorhanden), geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.



Patients at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42
Pola + R-CHP	440	433	430	423	414	404	397	392	388	384	378	375	362	285	199	140	81	41	15	5	2	1
R-CHOP	439	432	421	414	409	403	401	388	381	376	370	367	355	273	194	132	82	47	20	8	6	1
Patients censored																						
Pola + R-CHP	0	2	2	3	8	9	9	10	12	13	14	16	29	106	191	248	308	346	372	382	385	386
R-CHOP	0	5	11	12	13	15	15	21	23	24	25	25	36	114	191	252	301	336	363	375	376	381

Pola = Polatuzumab Vedotin.  
Clinical cut-off: 28JUN2021

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021.

### 3.3 Morbidität

#### Ereignisfreies Überleben

Die Ergebnisse zum EFS werden ergänzend abgebildet (Tabelle 15 und Abbildung 2).

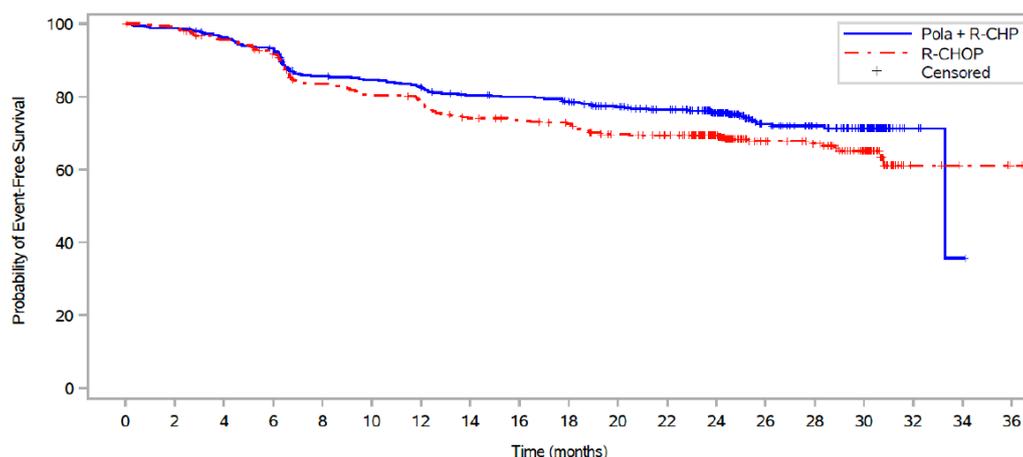
Tabelle 15: Ergebnisse zum Ereignisfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt: 28.06.2021

Studie POLARIX Ereignisfreies Überleben	Pola+R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Ereignisse, n (%)	112 (25,5)	138 (31,4)
Krankheitsprogression/Rezidive	86 (19,5)	106 (24,1)
Tod	18 (4,1)	20 (4,6)
NALT aus Wirksamkeitsgründen <sup>1)</sup>	8 (1,8)	6 (1,4)
Resterkrankung gemäß Biopsie nach Behandlungsende	0 (0)	6 (1,4)
Zensurierungen, n (%)	328 (74,5)	301 (68,6)
Zensurierungsgrund	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungszeit [95%-KI] (Monate)	k. A.	k. A.
Ereignisfreie Zeit (in Monaten), Median [95%-KI]	33,3 [33,3; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	0,75 [0,58; 0,96]; 0,024	
Ereignisfreie Überlebensrate, % [95%-KI]		
12 Monate	82,5 [78,9; 86,1]	78,7 [74,8; 82,6]
24 Monate	75,6 [71,5; 79,7]	69,4 [65,0; 73,8]

<sup>1)</sup> Der Zeitpunkt des EFS-Ereignisses ist der Zeitpunkt des Tests oder der Biopsie, dessen Befund zu einer NALT führt, und nicht das Datum des Beginns der NALT.

<sup>2)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden), geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: EFS: Ereignisfreies Überleben; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NALT: neue Anti-Lymphomtherapie; n. e.: nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.



Patients at risk		440	430	416	402	363	358	348	336	332	323	305	291	243	126	111	78	5	1	NE
Pola + R-CHP																				
R-CHOP		439	428	407	386	348	335	327	306	301	294	273	266	218	114	106	78	7	5	3
Patients censored		0	5	8	9	15	16	17	20	22	26	38	49	94	205	219	251	324	327	NE
Pola + R-CHP																				
R-CHOP		0	7	13	17	21	21	22	24	27	30	39	45	93	193	200	225	294	296	298

Pola = Polatuzumab Vedotin.  
Clinical cut-off: 28/JUN2021

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum ereignisfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021

### Krankheitsfreies Überleben

Die Ergebnisse zum DFS sind nachfolgend ergänzend dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben in der Studie POLARIX, Population mit einer kompletten Remission; Datenschnitt: 28.06.2021

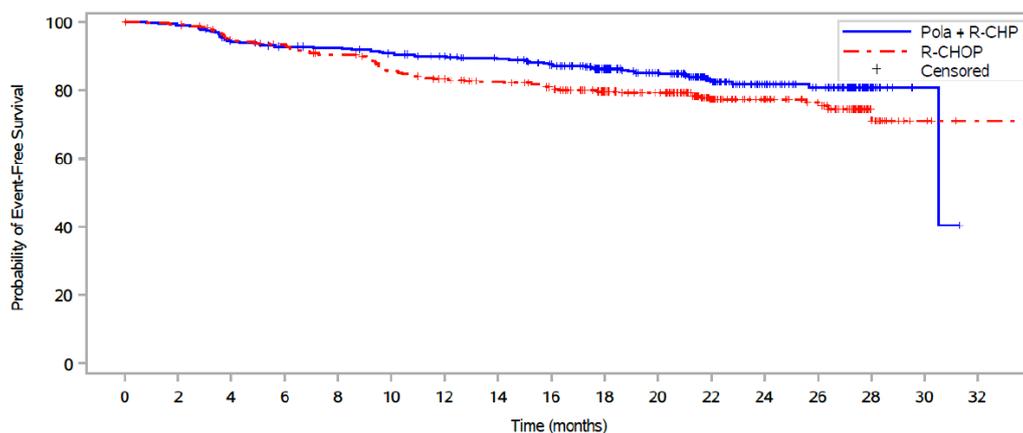
Studie POLARIX Krankheitsfreies Überleben	Pola+R-CHP N = 381 <sup>1)</sup>	R-CHOP N = 363 <sup>1)</sup>
Ereignisse, n (%)	62 (16,3)	79 (21,8)
Rezidiv	54 (14,2)	66 (18,2)
Tod	8 (2,1)	13 (3,6)
Zensierungen, n (%)	319 (83,7)	284 (78,2)
Zensierungsgrund	k. A.	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Krankheitsfreie Zeit (in Monaten), Median [95%-KI]	30,5 [30,5; n. e.] <sup>2)</sup>	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	0,70 [0,50; 0,98]; 0,036	
Krankheitsfreie Überlebensrate, % [95%-KI]		
12 Monate	90,1 [87,0; 93,1]	83,4 [79,5; 87,3]
24 Monate	81,8 [77,4; 86,2]	77,4 [72,7; 82,0]

<sup>1)</sup> Studienteilnehmende mit einer kompletten Remission.

<sup>2)</sup> Der Schätzer wird als nicht aussagekräftig bewertet, da die Schätzung zur medianen krankheitsfreien Zeit auf wenigen Ereignissen zu einem Zeitpunkt beruht, zu dem nur noch wenige Personen unter Risiko stehen (siehe KM-Kurve)

<sup>3)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden), geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.



Patients at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Pola + R-CHP	381	375	350	342	339	331	322	312	297	266	235	149	106	86	23	2	NE
R-CHOP	363	354	333	326	314	295	282	273	262	238	217	124	96	80	22	5	2
Patients censored																	
Pola + R-CHP	0	2	9	12	14	16	22	29	39	65	93	173	215	234	297	318	NE
R-CHOP	0	6	12	14	16	18	23	29	34	55	75	164	192	207	263	279	282

Pola = Polatuzumab Vedotin.  
Clinical cut-off: 28 JUN 2021

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Krankheitsfreien Überleben in der Studie POLARIX, Population mit einer Kompletten Remission; Datenschnitt 28.06.2021

### Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

#### Zeit bis zur 1. Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse für die präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung für die Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Zeit bis zur 1. Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021

Studie POLARIX Fatigue des EORTC QLQ-C30	Pola+R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Ereignisse, n (%)	223 (50,7)	230 (52,4)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	217 (49,3) k. A.	209 (47,6) k. A.
Beobachtungszeit <sup>1,2)</sup> (in Monaten), Median [95%-KI]	24,4 [24,2; 24,6]	24,0 [23,7; 24,3]
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	6,7 [2,9; 24,3]	3,0 [2,8; 6,8]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert	0,94 [0,78; 1,13]; k. A.	
Ereignisfreie Rate, % [95%-KI]		
12 Monate	48,8 [43,9; 53,7]	44,1 [39,2; 49,0]
24 Monate	45,2 [40,2; 50,1]	41,8 [36,8; 46,8]

<sup>1)</sup> Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als: Datum der letzten PRO-Erhebung, an der die Person teilgenommen hat - Datum der Randomisierung + 1.

<sup>2)</sup> Bezieht sich auf N = 435 Studienteilnehmende in beiden Behandlungsarmen.

<sup>3)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden), geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; PRO: Patient Reported Outcome; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

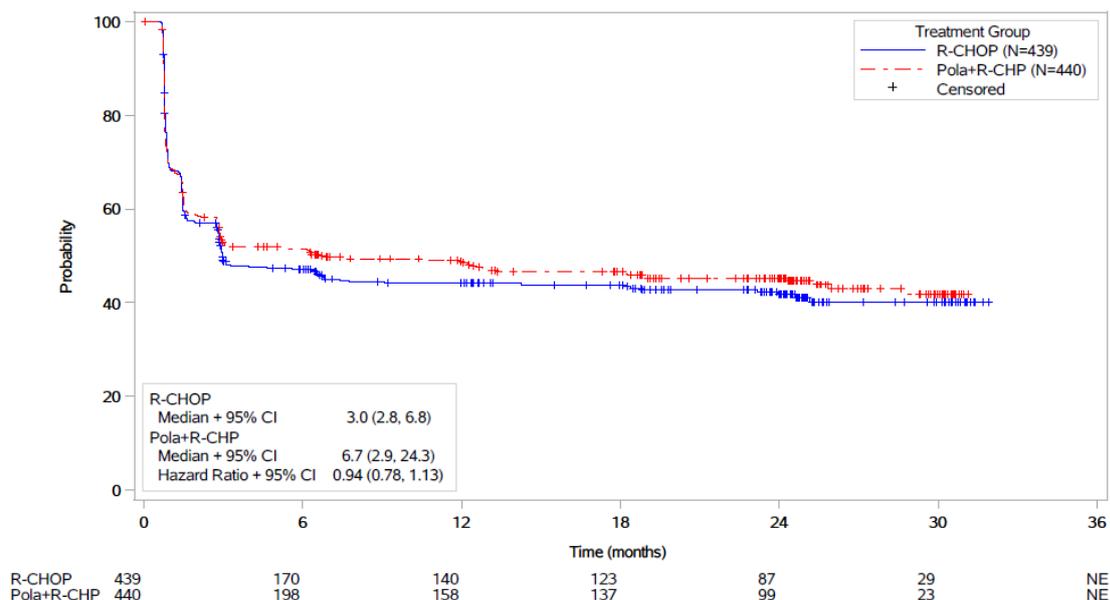


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte in der Studie POLARIX; ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021

### MMRM-Analysen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Da keine Informationen vorliegen, wie viele Personen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten verstorben waren, wurde der Anteil der Personen in der Auswertung bezogen auf die gesamte ITT-Population ermittelt (Tabelle 18).

Tabelle 18: Anteil der Personen in der Auswertung für den EORTC QLQ-C30 bezogen auf die ITT-Population

Studie POLARIX Erhebungszeitpunkt	Pola+R-CHP N = 440 n (%) <sup>1,2)</sup>	R-CHOP N = 439 n (%) <sup>1,2)</sup>
Baseline	405 (92,0)	403 (91,8)
Zyklus 2 Tag 1	393 (89,3)	383 (87,2)
Zyklus 3 Tag 1	391 (88,9)	380 (86,6)
Zyklus 5 Tag 1	380 (86,4)	359 (81,8)
Behandlungsende	378 (85,9)	357 (81,3)
6 Monate nach Behandlungsende	282 (64,1)	260 (59,2)
12 Monate nach Behandlungsende	274 (62,3)	231 (52,6)
18 Monate nach Behandlungsende	258 (58,6)	233 (53,1)
24 Monate nach Behandlungsende	101 (23,0)	85 (19,4)
36 Monate nach Behandlungsende	0 (0)	0 (0)

<sup>1)</sup> Patientinnen und Patienten mit einem Baselinewert und Postbaselinewert zu der entsprechenden Visite (= Anteil der Personen, die in den MMRM-Analysen der jeweiligen Zeitpunkte eingeschlossen wurden)

<sup>2)</sup> Die Angabe bezieht sich jeweils auf den geringsten Anteil berücksichtigter Personen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Skalen des EORTC QLQ-C30 hinweg.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

Aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) ab Monat 6 nach Behandlungsende in beiden Behandlungsarmen werden die Ergebnisse für die Veränderungen in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline zu Behandlungsende dargestellt (Tabelle 19). Es liegen keine Angaben zu p-Werten für die adjustierten Mittelwertdifferenzen vor.

*Tabelle 19: Veränderung in der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021*

<b>Studie POLARIX Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)<sup>1)</sup></b>	<b>Pola+R-CHP</b>	<b>R-CHOP</b>	<b>LS-Mean-Differenz<sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert</b>
<b>Fatigue</b>			
Baseline n MW (SD)	417 37,66 (27,41)	410 35,22 (27,01)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	385 -10,49 (1,07)	364 -7,96 (1,09)	-2,53 [-5,53; 0,46] k. A.
<b>Schmerz</b>			
Baseline n MW (SD)	417 31,14 (31,20)	410 27,85 (30,60)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	386 -10,58 (1,23)	367 -11,30 (1,25)	0,72 [-2,73; 4,16] k. A.
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>			
Baseline n MW (SD)	417 8,43 (18,57)	410 6,14 (14,59)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	385 -4,14 (0,50)	365 -3,95 (0,51)	-0,19 [-1,60; 1,22] k. A.
<b>Dyspnoe</b>			
Baseline n MW (SD)	417 19,42 (27,99)	409 16,46 (26,00)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	385 -2,91 (1,07)	365 -5,18 (1,09)	2,26 [-0,74; 5,27] k. A.
<b>Appetitverlust</b>			
Baseline n MW (SD)	417 27,34 (34,18)	410 24,80 (33,13)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	384 -14,98 (0,97)	364 -16,52 (0,99)	1,53 [-1,19; 4,26] k. A.

Studie POLARIX Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>1)</sup>	Pola+R-CHP	R-CHOP	LS-Mean-Differenz <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Schlaflosigkeit</b>			
Baseline n MW (SD)	416 37,18 (34,11)	409 36,84 (34,00)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	385 -15,52 (1,29)	364 -16,06 (1,32)	-0,54 [-3,07; 4,15] k. A.
<b>Obstipation</b>			
Baseline n MW (SD)	411 21,33 (30,56)	404 21,86 (29,48)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	380 -11,11 (0,96)	357 -12,31 (0,98)	1,20 [-1,49; 3,89] k. A.
<b>Diarrhoe</b>			
Baseline n MW (SD)	413 10,33 (21,43)	406 9,20 (19,68)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	378 -1,93 (0,88)	363 -2,70 (0,90)	0,77 [-1,69; 3,23] k. A.

<sup>1)</sup> Skala 0–100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

<sup>2)</sup> MMRM-Modell mit Behandlung, Studienvisite, Interaktionsterm Behandlung x Studienvisite und Baseline-wert als Kovariaten

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; PRO: Patient Reported Outcome; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

## FACT/GOG-NTX

Tabelle 20: Anteil der Personen in der Auswertung für den FACT/GOG-NTX bezogen auf die ITT-Population

Studie POLARIX Erhebungszeitpunkt	Pola+R-CHP N = 440 n (%) <sup>1)</sup>	R-CHOP N = 439 n (%) <sup>1)</sup>
Baseline	407 (92,5)	406 (92,5)
Zyklus 2 Tag 1	398 (90,5)	387 (88,2)
Zyklus 3 Tag 1	393 (89,3)	384 (87,5)
Zyklus 4 Tag 1	395 (89,8)	370 (84,3)
Zyklus 5 Tag 1	384 (87,3)	368 (83,8)
Zyklus 6 Tag 1	377 (85,7)	366 (83,4)
Zyklus 7 Tag 1	367 (83,4)	346 (78,8)

Studie POLARIX Erhebungszeitpunkt	Pola+R-CHP N = 440 n (%) <sup>1)</sup>	R-CHOP N = 439 n (%) <sup>1)</sup>
Zyklus 8 Tag 1	358 (81,4)	346 (78,8)
Behandlungsende	384 (87,3)	375 (85,4)
6 Monate nach Behandlungsende	286 (65,0)	264 (60,1)
12 Monate nach Behandlungsende	273 (62,0)	235 (53,5)
18 Monate nach Behandlungsende	256 (58,2)	234 (53,3)
24 Monate nach Behandlungsende	103 (23,4)	87 (19,8)
36 Monate nach Behandlungsende	0 (0)	0 (0)

<sup>1)</sup> Patientinnen und Patienten mit einem Baselinewert und Postbaselinewert zu der entsprechenden Visite (= Anteil der Personen, die in den MMRM-Analysen der jeweiligen Zeitpunkte eingeschlossen wurden)

Abkürzungen: FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity ITT: Intention to Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

Aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) ab Monat 6 nach Behandlungsende (Tabelle 20) werden die Ergebnisse der Veränderung im FACT/GOG-NTX nur zum Behandlungsende dargestellt (Tabelle 21). Es liegen keine Angaben zum p-Wert der adjustierten Mittelwertdifferenz sowie zum Hedges' g vor.

*Tabelle 21: Veränderung des FACT/GOG-NTX in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021*

Studie POLARIX FACT/GOG-NTX <sup>1)</sup>	Pola+R-CHP	R-CHOP	LS-Mean-Differenz <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert
Baseline n MW (SD)	412 39,75 (4,50)	407 39,48 (4,99)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	384 -2,96 (0,32)	375 -1,90 (0,32)	-1,06 [-1,94; -0,18] k. A.

<sup>1)</sup> Skala 0–44. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik (Neuropathie), negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

<sup>2)</sup> MMRM-Modell mit Behandlung, Studienvisite, Interaktionsterm Behandlung x Studienvisite und Baselinewert als Kovariaten.

Abkürzungen: FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; PRO: Patient Reported Outcome; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

## Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Tabelle 22: Anteil der Personen in der Auswertung für die EQ-5D-VAS bezogen auf die ITT-Population

Studie POLARIX Erhebungszeitpunkt	Pola+R-CHP N = 440 n (%) <sup>1)</sup>	R-CHOP N = 439 n (%) <sup>1)</sup>
Baseline	400 (90,9)	404 (92,0)
Zyklus 2 Tag 1	382 (86,8)	383 (87,2)
Zyklus 3 Tag 1	384 (87,3)	377 (85,9)
Zyklus 5 Tag 1	368 (83,6)	361 (82,2)
Behandlungsende	370 (84,1)	358 (81,5)
6 Monate nach Behandlungsende	268 (60,9)	259 (59,0)
12 Monate nach Behandlungsende	256 (58,2)	228 (51,9)
18 Monate nach Behandlungsende	249 (56,6)	221 (50,3)
24 Monate nach Behandlungsende	108 (24,5)	102 (23,2)
36 Monate nach Behandlungsende	0 (0)	0 (0)

<sup>1)</sup> Patientinnen und Patienten mit einem Baselinewert und Postbaselinewert zu der entsprechenden Visite (= Anteil der Personen, die in den MMRM-Analysen der jeweiligen Zeitpunkte eingeschlossen wurden)

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visuelle Analogskala; ITT: Intention to Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

Aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) ab Monat 6 nach Behandlungsende (Tabelle 22) werden die Ergebnisse zur Veränderung im EQ-5D-VAS nur zum Behandlungsende dargestellt (Tabelle 23).

Tabelle 23: Veränderung im allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021

Studie POLARIX EQ-5D-VAS (allgemeiner Gesundheitszustand) <sup>1)</sup>	Pola+R-CHP	R-CHOP	LS-Mean-Differenz <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert
Baseline n MW (SD)	405 68,74 (21,65)	406 69,97 (19,84)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	370 9,39 (0,78)	358 10,36 (0,78)	-0,96 [-3,13; 1,20] k. A.

<sup>1)</sup> Skala 0–100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten Verbesserung.

<sup>2)</sup> MMRM-Modell mit Behandlung, Studienvisite, Interaktionsterm Behandlung x Studienvisite und Baselinewert als Kovariaten.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visuelle Analogskala; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; PRO: Patient Reported Outcome; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### 3.4 Lebensqualität

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

##### Zeit bis zur 1. Verschlechterung im Score der Körperlichen Funktion des EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse für die präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf der Skala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 24 dargestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Tabelle 24: Zeit bis zur 1. Verschlechterung in der Skala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021*

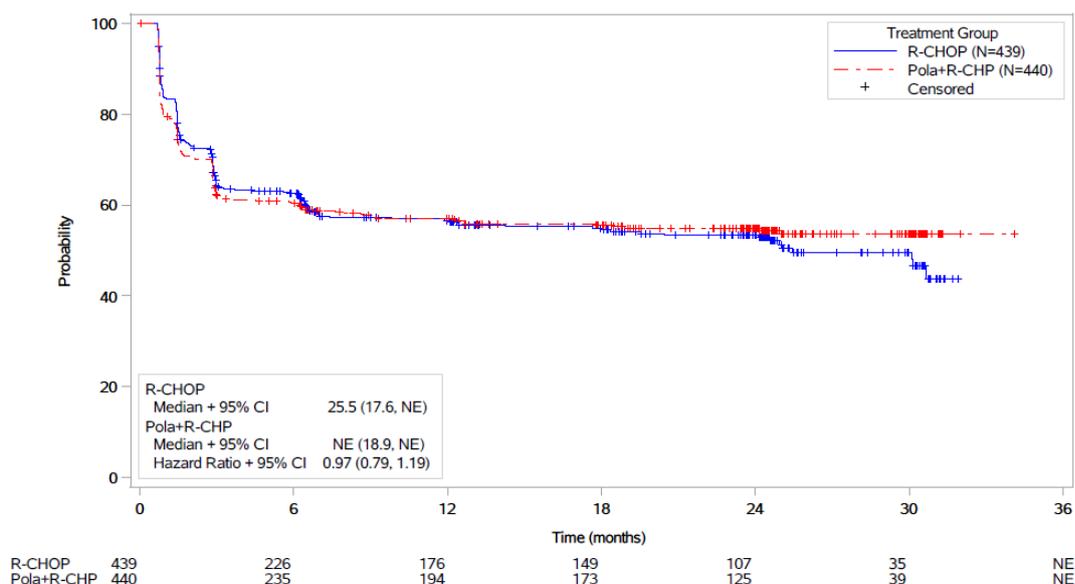
Studie POLARIX Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30	Pola+R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Ereignisse, n (%)	183 (41,6)	187 (42,6)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	257 (58,4) k. A.	252 (57,4) k. A.
Beobachtungszeit <sup>1,2)</sup> (in Monaten), Median [95%-KI]	24,4 [24,2; 24,6]	24,0 [23,7; 24,3]
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [18,9; n. e.]	25,5 [17,6; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert	0,97 [0,79; 1,19]; k. A.	
Ereignisfreie Rate, % [95%-KI]		
12 Monate	57,0 [52,2; 61,9]	56,6 [51,6; 61,6]
24 Monate	54,9 [49,9; 59,8]	53,3 [48,2; 58,4]

<sup>1)</sup> Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als: Datum der letzten PRO-Erhebung, an der die Person teilgenommen hat - Datum der Randomisierung + 1.

<sup>2)</sup> Bezieht sich auf N = 435 Studienteilnehmende in beiden Behandlungsarmen.

<sup>3)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert für IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden), geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.



*Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in der Skala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie POLARIX; ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021*

### MMRM-Analysen zu den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) ab Monat 6 nach Behandlungsende (Tabelle 18) werden die Ergebnisse zur Veränderung in den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitszustand / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 nur zum Behandlungsende dargestellt (Tabelle 25). Es liegen keine Angaben zu p-Werten vor.

*Tabelle 25: Veränderung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021*

<b>Studie POLARIX Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30<sup>1)</sup></b>	<b>Pola+R-CHP</b>	<b>R-CHOP</b>	<b>LS-Mean-Differenz<sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert</b>
<b>Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität</b>			
Baseline n MW (SD)	414 59,68 (24,58)	406 61,99 (23,90)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	381 11,18 (0,97)	363 12,22 (0,98)	-1,04 [-3,74; 1,67] k. A.
<b>Körperliche Funktion</b>			
Baseline n MW (SD)	416 79,71 (22,31)	410 80,35 (22,68)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	385 2,69 (0,89)	365 3,90 (0,90)	-1,22 [-3,70; 1,27] k. A.
<b>Rollenfunktion</b>			
Baseline n MW (SD)	416 68,95 (33,92)	410 71,22 (32,06)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	384 9,16 (1,21)	365 10,58 (1,23)	-1,42 [-4,82; 1,97] k. A.
<b>Emotionale Funktion</b>			
Baseline n MW (SD)	415 75,68 (21,95)	407 73,64 (22,42)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	382 9,05 (0,84)	364 8,87 (0,86)	0,18 [-2,18; 2,54] k. A.
<b>Kognitive Funktion</b>			
Baseline n MW (SD)	415 84,82 (20,49)	406 86,45 (18,14)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	382 0,93 (0,85)	363 0,13 (0,87)	0,80 [-1,59; 3,18] k. A.

Studie POLARIX Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup>	Pola+R-CHP	R-CHOP	LS-Mean-Differenz <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Soziale Funktion</b>			
Baseline n MW (SD)	415 73,90 (29,30)	405 74,77 (28,08)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	381 7,68 (1,14)	362 9,25 (1,17)	-1,57 [-4,77; 1,64] k. A.

<sup>1)</sup> Skala 0–100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand / bessere Lebensqualität, positive Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

<sup>2)</sup> MMRM-Modell mit Behandlung, Studienvisite, Interaktionsterm Behandlung x Studienvisite und Baselinewert als Kovariaten.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; k. A.: keine Angaben; LS: Least Squares; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; PRO: Patient reported outcome; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

## FACT-LymS

Tabelle 26: Anteil der Personen in der Auswertung für den FACT-LymS bezogen auf die ITT-Population

Studie POLARIX Erhebungszeitpunkt	Pola+R-CHP N = 440 n (%) <sup>1)</sup>	R-CHOP N = 439 n (%) <sup>1)</sup>
Baseline	405 (92,0)	403 (91,8)
Zyklus 2 Tag 1	394 (89,5)	387 (88,2)
Zyklus 3 Tag 1	393 (89,3)	380 (86,6)
Zyklus 5 Tag 1	378 (85,9)	364 (82,9)
Behandlungsende	377 (85,7)	359 (81,8)
6 Monate nach Behandlungsende	283 (64,3)	266 (60,6)
12 Monate nach Behandlungsende	274 (62,3)	232 (52,8)
18 Monate nach Behandlungsende	255 (58,0)	231 (52,6)
24 Monate nach Behandlungsende	102 (23,2)	88 (20,0)
36 Monate nach Behandlungsende	0 (0)	0 (0)

<sup>1)</sup> Patientinnen und Patienten mit einem Baselinewert und Postbaselinewert zu der entsprechenden Visite (= Anteil der Personen, die in den MMRM-Analysen der jeweiligen Zeitpunkte eingeschlossen wurden)

Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; ITT: Intention to Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.

Aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) ab Monat 6 nach Behandlungsende (Tabelle 26) werden die Ergebnisse zur Veränderung im FACT-LymS nur zum Behandlungsende dargestellt (Tabelle 27). Es liegt keine Angabe zum p-Wert vor.

Tabelle 27: Veränderung im FACT-LymS in der Studie POLARIX, PRO-Population; Datenschnitt 28.06.2021

Studie POLARIX FACT-LymS <sup>1)</sup>	Pola+R-CHP	R-CHOP	LS-Mean-Differenz <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert
Baseline n MW (SD)	410 44,55 (9,96)	405 45,23 (9,97)	
Behandlungsende/vorzeitiger Abbruch n Veränderung zu Baseline, LS Mean <sup>2)</sup> (SE)	377 6,73 (0,35)	359 6,22 (0,36)	0,51 [-0,48; 1,50] k. A.

<sup>1)</sup> Skala 0–60. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

<sup>2)</sup> MMRM-Modell mit Behandlung, Studienvisite, Interaktionsterm Behandlung x Studienvisite und Baselinewert als Kovariaten.

Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; PRO: Patient reported outcome; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### 3.5 Sicherheit

In der Studie POLARIX erfolgte die Erhebung der UE gemäß Studienprotokoll bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Angaben zur konkreten UE-Beobachtungsdauer konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Die mediane Behandlungsdauer war mit jeweils 4,9 Monaten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

#### Zusammenfassung der UE

Die ab der ersten Dosis der Studienmedikation aufgetretenen UE sind zusammenfassend in Tabelle 28 abgebildet.

Tabelle 28: Zusammenfassung der UE in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021

Studie POLARIX Personen mit ≥ 1 Ereignis	Pola+R-CHP N = 435 n (%)	R-CHOP N = 438 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
UE	426 (97,9)	431 (98,4)	-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	264 (60,7)	262 (59,8)	1,01 [0,91; 1,13]; 0,792
SUE	148 (34,0)	134 (30,6)	1,11 [0,92; 1,35]; 0,279
UE, das zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führte <sup>2)</sup>	27 (6,2)	29 (6,6)	0,94 [0,56; 1,56]; 0,803
UE, das zum Abbruch von Polatuzumab Vedotin/ Placebo bzw. Vincristin/Placebo führte <sup>2)</sup>	19 (4,4)	22 (5,0)	k. A.

<sup>1)</sup> Unstratifizierte Analyse; p-Wert basierend auf Wald-Test

<sup>2)</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation im Wesentlichen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder bis zum Auftreten bestimmter UE (siehe Tabelle 3), je nachdem, was früher auftrat. Krankheitsprogression und Folgetherapien, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit des Ergebnisses eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

**Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz  $\geq 10\%$ )**

UE jeglichen Schweregrades, die bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 29 dargestellt.

*Tabelle 29: UE mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021*

<b>Studie POLARIX UE jeglichen Schweregrades MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Pola+R-CHP N = 435 n (%)</b>	<b>R-CHOP N = 438 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>237 (54,5)</b>	<b>221 (50,5)</b>	<b>1,08 [0,95; 1,23]; 0,234</b>
Anämie	125 (28,7)	114 (26,0)	1,10 [0,89; 1,37]; 0,370
Febrile Neutropenie	62 (14,3)	35 (8,0)	1,78 [1,20; 2,64]; 0,004
Neutropenie	134 (30,8)	143 (32,6)	0,94 [0,78; 1,15]; 0,559
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>34 (7,8)</b>	<b>55 (12,6)</b>	<b>0,62 [0,41; 0,93]; 0,022</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>60 (13,8)</b>	<b>49 (11,2)</b>	<b>1,23 [0,87; 1,76]; 0,245</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>331 (76,1)</b>	<b>315 (71,9)</b>	<b>1,06 [0,98; 1,14]; 0,160</b>
Verstopfung	125 (28,7)	127 (29,0)	0,99 [0,80; 1,22]; 0,933
Diarrhoe	134 (30,8)	88 (20,1)	1,53 [1,21; 1,94]; < 0,001
Übelkeit	181 [41,6]	161 (36,8)	1,13 [0,96; 1,34]; 0,143
Erbrechen	65 (14,9)	63 (14,4)	1,04 [0,75; 1,43]; 0,815
<b>Allgemeine Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>271 (62,3)</b>	<b>272 (62,1)</b>	<b>1,00 [0,90; 1,11]; 0,952</b>
Asthenia	53 (12,2)	53 (12,1)	1,01 [0,70; 1,44]; 0,970
Fatigue	112 (25,7)	116 (26,5)	0,97 [0,78; 1,22]; 0,804
Fieber	68 (15,6)	55 (12,6)	1,24 [0,90; 1,73]; 0,193
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>2)</sup></b>	<b>216 (49,7)</b>	<b>187 (42,7)</b>	<b>1,16 [1,01; 1,34]; 0,040</b>
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>42 (9,7)</b>	<b>51 (11,6)</b>	<b>0,83 [0,56; 1,22]; 0,342</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>161 (37,0)</b>	<b>150 (34,2)</b>	<b>1,08 [0,90; 1,29]; 0,394</b>
Gewicht erniedrigt	55 (12,6)	52 (11,9)	1,06 [0,75; 1,52]; 0,728
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>160 (36,8)</b>	<b>161 (36,8)</b>	<b>1,00 [0,84; 1,19]; 0,994</b>
Appetit vermindert	71 (16,3)	62 (14,2)	1,15 [0,84; 1,58]; 0,374
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>124 (28,5)</b>	<b>144 (32,9)</b>	<b>0,87 [0,71; 1,06]; 0,162</b>
Rückenschmerz	41 (9,4)	48 (11,0)	0,86 [0,58; 1,28]; 0,455
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>286 (65,7)</b>	<b>301 (68,7)</b>	<b>0,96 [0,87; 1,05]; 0,350</b>
Dysgeusie	49 (11,3)	57 (13,0)	0,87 [0,61; 1,24]; 0,429
Kopfschmerz	56 (12,9)	57 (13,0)	0,99 [0,70; 1,40]; 0,951

Studie POLARIX UE jeglichen Schweregrades MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pola+R-CHP N = 435 n (%)	R-CHOP N = 438 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
Periphere Neuropathie	105 (24,1)	99 (22,6)	1,07 [0,84; 1,36]; 0,592
Periphere sensorische Neuropathie	85 (19,5)	94 (21,5)	0,91 [0,70; 1,18]; 0,482
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>78 (17,9)</b>	<b>72 (16,4)</b>	<b>1,09 [0,81; 1,46]; 0,559</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>51 (11,7)</b>	<b>38 (8,7)</b>	<b>1,35 [0,91; 2,01]; 0,139</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>183 (42,1)</b>	<b>167 (38,1)</b>	<b>1,10 [0,94; 1,30]; 0,235</b>
Husten	56 (12,9)	53 (12,1)	1,06 [0,75; 1,51]; 0,730
Dyspnoe	48 (11,0)	36 (8,2)	1,34 [0,89; 2,03]; 0,160
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>211 (48,5)</b>	<b>193 (44,1)</b>	<b>1,10 [0,95; 1,27]; 0,189</b>
Alopezie	106 (24,4)	105 (24,0)	1,02 [0,80; 1,29]; 0,892
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>68 (15,6)</b>	<b>79 (18,9)</b>	<b>0,87 [0,64; 1,17]; 0,343</b>

<sup>1)</sup> Unstratifizierte Analyse; p-Wert basierend auf Wald-Test

<sup>2)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz $\geq 5\%$ )

UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$ , die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 30 dargestellt. Es zeigte sich im PT Febrile Neutropenie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Polatuzumab Vedotin.

Tabelle 30: UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021

Studie POLARIX Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pola+R-CHP N = 435 n (%)	R-CHOP N = 438 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>183 (42,1)</b>	<b>174 (39,7)</b>	<b>1,06 [0,90; 1,24]; 0,482</b>
Anämie	52 (12,0)	37 (8,4)	1,42 [0,95; 2,11]; 0,089
Febrile Neutropenie	60 (13,8)	35 (8,0)	1,73 [1,16; 2,56]; 0,007
Neutropenie	123 (28,3)	135 (30,8)	0,92 [0,75; 1,13]; 0,410
Leukopenie	25 (5,7)	30 (6,8)	0,84 [0,50; 1,40]; 0,503
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>42 (9,7)</b>	<b>36 (8,2)</b>	<b>1,17 [0,77; 1,80]; 0,458</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>29 (6,7)</b>	<b>25 (5,7)</b>	<b>1,17 [0,70; 1,96]; 0,557</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>2)</sup></b>	<b>66 (15,2)</b>	<b>55 (12,6)</b>	<b>1,21 [0,87; 1,68]; 0,265</b>

Studie POLARIX Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pola+R-CHP N = 435 n (%)	R-CHOP N = 438 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Untersuchungen</b>	<b>59 (13,6)</b>	<b>60 (13,7)</b>	<b>0,99 [0,71; 1,38]; 0,954</b>
Neutrophilenzahl verringert	30 (6,9)	28 (6,4)	1,08 [0,66; 1,77]; 0,765
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>40 (9,2)</b>	<b>34 (7,8)</b>	<b>1,18 [0,76; 1,83]; 0,448</b>

<sup>1)</sup> Unstratifizierte Analyse; p-Wert basierend auf Wald-Test

<sup>2)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; RR: Relatives Risiko; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term

SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten innerhalb eines Studienarms aufgetreten sind, sind in Tabelle 31 dargestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Tabelle 31: SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 28.06.2021*

Studie POLARIX SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pola+R-CHP N = 435 n (%)	R-CHOP N = 438 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>50 (11,5)</b>	<b>40 (9,1)</b>	<b>1,26 [0,85; 1,87]; 0,253</b>
Febrile Neutropenie	43 (9,9)	28 (6,4)	1,55 [0,98; 2,44]; 0,062
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>31 (7,1)</b>	<b>26 (5,9)</b>	<b>1,20 [0,73; 1,99]; 0,477</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>26 (6,0)</b>	<b>20 (4,6)</b>	<b>1,31 [0,74; 2,31]; 0,353</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>2)</sup></b>	<b>61 (14,0)</b>	<b>45 (10,3)</b>	<b>1,36 [0,95; 1,96]; 0,092</b>

<sup>1)</sup> Unstratifizierte Analyse; p-Wert basierend auf Wald-Test

<sup>2)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; RR: Relatives Risiko; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse sind mit Ausnahme des UE von besonderem Interesse Infektionen in Tabelle 32 dargestellt. Das UE von besonderem Interesse Infektionen ist bereits über die entsprechende SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Tabelle 29, Tabelle 30 und Tabelle 31 abgebildet.

*Tabelle 32: UE von besonderem Interesse in der Studie POLARIX, Sicherheitspopulation;  
Datenschnitt: 28.06.2021*

<b>Studie POLARIX UE von besonderem Interesse</b>	<b>Pola+R-CHP N = 435 n (%)</b>	<b>R-CHOP N = 438 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
Arzneimittel-induzierte Leberschädigung			
Alle Schweregrade	1 (0,2)	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,53]; 0,575
Schweregrad $\geq 3$	1 (0,2)	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,53]; 0,575
SUE	0	1 (0,2)	-
Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation	0	0	-
Sensorische und/oder motorische periphere Neuropathie			
Alle Schweregrade	230 (52,9)	236 (53,9)	0,98 [0,87; 1,11]; 0,765
Schweregrad $\geq 3$	7 (1,6)	5 (1,1)	1,41 [0,45; 4,41]; 0,555
SUE	1 (0,2)	1 (0,2)	1,01 [0,06; 16,05]; 0,996
Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie <sup>2)</sup>			
Alle Schweregrade	200 (46,0)	187 (42,7)	1,08 [0,93; 1,25]; 0,329
Schweregrad $\geq 3$	182 (41,8)	176 (40,2)	1,04 [0,89; 1,22]; 0,619
SUE	50 (11,5)	37 (8,4)	1,36 [0,91; 2,04]; 0,135
Hepatische Toxizität <sup>2)</sup>			
Alle Schweregrade	46 (10,6)	32 (7,3)	1,45 [0,94; 2,23]; 0,093
Schweregrad $\geq 3$	8 (1,8)	4 (0,9)	2,01 [0,61; 6,64]; 0,250
SUE	1 (0,2)	0	-

<sup>1)</sup> Unstratifizierte Analyse; p-Wert basierend auf Wald-Test

<sup>2)</sup> Als „ausgewählte UE“ definiert.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; RR: Relatives Risiko; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Polatuzumab Vedotin

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Polatuzumab Vedotin, welche die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) umfasst. Polatuzumab Vedotin wird in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) angewendet.

Für die Bewertung liegen Daten der Zulassungsstudie POLARIX vor, in der Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem CD20-positivem DLBCL und einem Internationalen Prognostischen Index (IPI) von 2–5 untersucht wurde. Das neue Anwendungsgebiet wird durch diese Studie im Wesentlichen abgedeckt. Einschränkend ist zu beachten, dass für Patientinnen und Patienten, die keinen oder nur einen IPI-Risikofaktor für eine schlechte Prognose aufweisen, keine Daten vorliegen. Die in der Studie untersuchte Intervention entspricht der Zulassung.

### 4.2 Design und Methodik der Studie POLARIX

#### Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale Studie POLARIX. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP). Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandeltem CD20-positivem DLBCL und mit einem IPI von 2–5 wurden 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach 3 Faktoren:

- IPI-Score (2 vs. 3–5)
- Bulky Disease, definiert als eine Läsion  $\geq 7,5$  cm (vorhanden vs. nicht vorhanden)
- geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt (übrige Länder)).

Die Studienbehandlung umfasste 6 Zyklen Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP oder R-CHOP gefolgt von 2 Zyklen Rituximab. Nach Abschluss der Behandlung sollten die Studienteilnehmenden mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.

Als primärer Endpunkt wurde PFS definiert. Weitere Endpunkte waren OS, EFS, DFS und weitere im Zusammenhang mit der Tumorresponse stehende Endpunkte sowie Endpunkte der Sicherheit. Patientenberichtete Endpunkte wurden mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, FACT/GOG-NTX, EQ-5D-VAS und FACT-LymS erhoben.

Es liegen die Auswertungen zum primären Datenschnitt vom 28. Juni 2021 vor, der sich auf eine mediane Beobachtungsdauer von 28 Monaten für OS bezieht. Zu diesem Datenschnitt waren 85 % der Personen im Interventionsarm und 83 % im Kontrollarm noch unter Beobachtung in der Studie. Der finale Datenschnitt (finale Analyse zum OS) war für Juni 2022 geplant. Ergebnisse des finalen Datenschnitts liegen noch nicht vor.

#### Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie bestand aus 879 Erwachsenen mit unbehandeltem CD20-positivem DLBCL. Hinsichtlich der erhobenen demographischen und krankheitsspezifischen

Faktoren waren die Patientinnen und Patienten des Polatuzumab-Vedotin-Arms und des Kontrollarms vergleichbar.

Die Studienpopulation wies ein medianes Alter von 65 bzw. 66 Jahren (Spanne von 19 bis 80 Jahren) auf, wobei circa die Hälfte der Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre alt war. Der Anteil an Männern und Frauen war ausgeglichen (Tabelle 10).

Die Mehrheit der Studienteilnehmenden (85 % bzw. 84 %) war histologisch durch ein DLBCL, nicht anderweitig spezifiziert, einschließlich eines Keimzentrums-B-Zell-Typs oder eines aktivierte B-Zell-Typs charakterisiert. Der Anteil an Personen mit hochgradigem B-Zell-Lymphom mit MYC und BCL2 und/oder BCL6-Rearrangements (Double-Hit- oder Triple-Hit-Lymphom) betrug 10 bzw. 11 %. Ein geringer Anteil der Studienpopulation war durch andere großzellige B-Zell-Lymphome gekennzeichnet. (Gemäß Studienprotokoll war der Einschluss von Personen mit T-Zell/Histiozyten-reichen großen B-Zell-Lymphom, Epstein-Barr-Virus-positiven DLBCL, ALK-positiven großzelligen B-Zell-Lymphom und HHV8-positiven DLBCL möglich.) Die Zeit zwischen Krankheitsdiagnose und Studienbeginn betrug im Median 26 bzw. 27 Tage (Spanne 1 bis 195 bzw. 621 Tage).

Entsprechend der Einschlusskriterien wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum Screening ein erhöhtes Risikoprofil auf (IPI 2–5, mit Ausnahme einer Person mit einem IPI von 1). Bei 37 % bzw. 38 % der Personen in den Behandlungsgruppen war ein IPI von 2 dokumentiert. 40 % bzw. 36 % der Untersuchten hatten einen IPI von 3 und 17 % bzw. 22 % der Studienteilnehmenden einen IPI von 4. Bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten (6 bzw. 5 %) waren alle 5 der im IPI berücksichtigten Risikofaktoren (Alter  $> 60$  Jahre, ECOG-Performance Score  $\geq 2$ , Ann-Arbor-Stadium III oder IV,  $\geq 2$  extranodale Stellen, LDH  $>$  obere Normgrenze) vorhanden. Bei 17 bzw. 16 % der Personen in den Behandlungsarmen war eine Knochenmarksbeteiligung nachgewiesen. Läsionen mit einem Durchmesser  $\geq 7,5$  cm (Bulky Disease) waren bei 44 % der Studienteilnehmenden dokumentiert.

### Studienmedikation

Die Studienmedikation umfasste 6 21-Tage-Zyklen Kombinationstherapie aus Polatuzumab Vedotin plus R-CHP im Interventionsarm bzw. Vincristin plus R-CHP (= R-CHOP) im Kontrollarm, jeweils gefolgt von 2 Zyklen Rituximab-Monotherapie. Die Studienteilnehmenden erhielten zudem für die ersten 6 Zyklen entweder Vincristin-Placebo oder Polatuzumab-Placebo. Die Anwendung von Polatuzumab Vedotin in der Studie POLARIX entspricht den Vorgaben der Zulassung. Eine R-CHOP-basierte Therapie gilt im Versorgungsalltag als Standardtherapie in der Behandlung des bisher unbehandelten DLBCL.

Dosisanpassungen oder -verzögerungen aufgrund von UE waren mit Ausnahme von Rituximab für die Studienmedikamente erlaubt. Als Kriterien für einen frühzeitigen Therapieabbruch waren im Protokoll im Wesentlichen das Auftreten von nicht akzeptablen UE (u. a. sensorische oder motorische periphere Neuropathien Grad 4, Herzinsuffizienz Grad 2–4, nicht kontrollierbare nicht-hämatologische Toxizität Grad  $\geq 2$ ) und das Fortschreiten der Erkrankung definiert (Tabelle 3).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienbehandlung (Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin oder Prednison) betrug 435 Personen im Interventionsarm und 438 Personen im Kontrollarm (Sicherheitspopulation). Die Sicherheitspopulation weicht damit leicht von der ITT-Population ab (98,9 % bzw. 99,8 %). 4 Personen im Interventionsarm (0,9 %) und 2 Personen im Kontrollarm (0,5 %) der ITT-Population haben gar keine Studienmedikation erhalten. 5 Personen im Polatuzumab-

Arm und 3 Personen im Kontrollarm wurden mit keiner Dosis Polatuzumab Vedotin bzw. Vincristin behandelt.

Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Behandlungsgruppen 3,5 Monate für Polatuzumab bzw. Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin, 3,6 Monate für Prednison und 4,9 Monate für Rituximab (Tabelle 11). Der Anteil der Personen mit Abbruch der Studienmedikation vor Beendigung der geplanten Zyklen wurde mit 11 % bzw. 14 % angegeben, wobei die Abbruchraten der Einzelkomponenten leicht unterschiedlich waren (Tabelle 9).

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten erhielt die im Studienprotokoll vorgesehene G-CSF-Prophylaxe (90,1 % bzw. 93,2 %).

#### Folgetherapien

Folgetherapien wurden bei 22,5 % der randomisierten Patientinnen und Patienten im Polatuzumab-Arm und 30,3 % im Kontrollarm eingesetzt. Bei circa Zweidrittel dieser Personen erfolgte die Folgetherapie nach einem PFS-Ereignis. Im Interventionsarm wurden 9,3 % der Personen mit einer Strahlentherapie behandelt, im Kontrollarm war das bei 13,0 % der Fall. Für die Mehrheit der mit Strahlentherapie Behandelten war die Strahlentherapie vorab nicht geplant gewesen. Systemische Folgetherapien waren bei 17,0 % bzw. 23,5 % der Patientinnen und Patienten in den Behandlungsarmen dokumentiert. Eine vollständige Aufschlüsselung nach Art der Therapien liegt nicht vor. Es sind nur Angaben zu Stammzelltransplantationen (autologe 3,9 % bzw. 6,8 %; allogene 0 bzw. 0,2 %), CAR-T-Zelltherapien (2,0 % bzw. 3,6 %) und Polatuzumab verfügbar. Der Anteil der Studienteilnehmenden des Kontrollarms, die Polatuzumab als Folgetherapie bekommen haben, ist mit 1,8 % gering.

#### Verzerrungspotential

Basierend auf dem Studiendesign wird das Verzerrungspotential der Studie als niedrig bewertet.

### **4.3 Mortalität**

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28. Juni 2021 traten 53 Todesfälle im Polatuzumab-Vedotin-Arm (12 %) und 57 im Vincristin-Arm (13 %) auf. Damit wurde das mediane Überleben in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die geschätzten 30-Monate-Überlebensraten betragen 87,3 % [95%-KI 83,9; 90,6] für den Polatuzumab-Vedotin-Arm und 86,3 % [95%-KI 82,9; 89,7] für den Kontrollarm. Es zeigte sich in dieser Interimsanalyse, die sich auf eine mediane Beobachtungszeit von 28 Monaten bezieht, kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Studienarmen.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität**

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich basierend auf dem vorliegenden Datenschnitt kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der Unreife der Daten ist die Aussagekraft hinsichtlich des Effektes von Polatuzumab Vedotin auf das Gesamtüberleben bei bisher unbehandeltem DLBCL eingeschränkt.

### **4.4 Morbidität**

Für die Endpunktkategorie der Morbidität legte der pU Daten zu den Endpunkten PFS, EFS und DFS sowie zu den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30, FACT/GOG-NTX und EQ-5D-VAS vor.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 abgebildet. Zusammenfassend werden die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, der FACT/GOG-NTX und die EQ-5D-VAS für die Endpunktkategorie Morbidität herangezogen. Abweichend von der Einschätzung des pU wird PFS als ein nicht patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Die Ergebnisse dieses primären Endpunktes sind ergänzend im Anhang der Nutzenbewertung abgebildet. Die Patientenrelevanz der Endpunkte EFS und DFS wird aufgrund von Unsicherheiten in der jeweiligen Operationalisierung als unklar bewertet. Die Ergebnisse der beiden Endpunkte werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sie sind aber ergänzend im Kapitel 3.3 dargestellt. Neben dem Verweis auf die Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse (Tabelle 8) wird darauf hingewiesen, dass aufgrund der Beobachtungsdauer der beobachtete Effekt von Polatuzumab Vedotin auf das EFS und DFS mit Unsicherheiten verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich des Scheiterns einer potentiellen Kuration bzw. Auftretens von Rezidiven eingeschränkt ist.

### Patientenberichtete Endpunkte

Die Instrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS wurden unter Behandlung zu den Studienvisiten zu Zyklus 1, 2, 3 und 5 sowie zur Visite am Behandlungsende erhoben. Im Follow-Up sollten die Patientinnen und Patienten die Fragebögen in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und danach alle 12 Monate ausfüllen. Der FACT/GOG-NTX wurde zusätzlich zu den Visiten der Zyklen 4, 6, 7 und 8 eingesetzt. Für alle Fragebögen sank die Rücklaufquote über die Beobachtungszeit, sodass nur bis zur Visite zum Behandlungsende ein Anteil an Personen von > 70 % bezogen auf die ITT-Population in der Auswertung berücksichtigt werden konnte.

Der pU legte im Modul 4 seines Dossiers sowohl Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verschlechterung in den Scores um 15 % der Skalenspannweite für die Zeitpunkte Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende als auch MMRM-Analysen zur Veränderung im Vergleich zu Baseline vor. Vor dem Hintergrund des Umgangs mit fehlenden Werten (Ausschluss aus der Analysepopulation) und den erreichten Rücklaufquoten werden die Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nutzenbewertung werden die MMRM-Analysen berücksichtigt. Aufgrund des Anteils der in der Auswertung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der ITT-Population ist eine Berücksichtigung der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte nur bis Behandlungsende adäquat. Darüber hinaus wird die präspezifizierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung im Fatigue-Score des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte für die Morbidität herangezogen (siehe Einschätzung zu den vorgelegten statistischen Analysen in Kapitel 2.4).

Im Ergebnis zeigten sich in den MMRM-Analysen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 19) und der EQ-5D-VAS (Tabelle 23) zum Behandlungsende sowie in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 17) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anhand der MMRM-Analyse zum FACT/GOG-NTX (Skala 0–44) zeigte sich zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter Vorteil von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP im Vergleich zu R-CHOP hinsichtlich der Chemotherapie-induzierten neurologischen Symptome (adjustierte Mittelwertdifferenz -1,06 [95%-KI -1,94; -0,18], p-Wert: k. A.); Tabelle 21). Die klinische Relevanz des Effektes ist fraglich. Angaben zum Hedges' g liegen nicht vor.

Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte sind mit einem unklaren Verzerrungspotential verbunden.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität**

Bei unklarem Verzerrungspotential zeigte sich in der Studie POLARIX ein statistisch signifikanter Vorteil von Polatuzumab Vedotin im FACT/GOG-NTX zu Behandlungsende. Die klinische Relevanz des Effektes ist unklar. Anhand des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS wurden keine Unterschiede in der Morbidität zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Aussagen zu langfristigen Effekten auf diese Endpunkte können nicht abgeleitet werden.

## **4.5 Lebensqualität**

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität legte der pU Daten zum EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS vor. Die Erhebung des FACT-LymS erfolgte analog zum EORTC QLQ-C30 (siehe 4.4). Die Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitszustand / zur globalen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 und der FACT-LymS werden für die Nutzenbewertung zur Beurteilung der Lebensqualität herangezogen.

Analog zu den Fragebögen der Morbidität konnte nur bis zur Visite zum Behandlungsende ein Anteil an Personen von > 70 % bezogen auf die ITT-Population in der Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen berücksichtigt werden.

Für die Nutzenbewertung werden die mit Modul 4 des Dossiers vorgelegten Responderanalysen zur Verschlechterung in den Scores um 15 % der Skalenspannweite zu Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende aufgrund des Umgangs mit fehlenden Werten nicht herangezogen. Für die Nutzenbewertung werden die MMRM-Analysen zu Behandlungsende berücksichtigt. Darüber hinaus wird die prädefinierte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte herangezogen (siehe 2.4).

Basierend auf den adjustierten Mittelwertdifferenzen der EORTC-QLQ-C-30-Skalen und des FACT-LymS zu Behandlungsende sowie der Zeit bis zur Verschlechterung in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die Ergebnisse sind mit einem unklaren Verzerrungspotential verbunden.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Anhand des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS wurden bei unklarem Verzerrungspotential keine Unterschiede in der Studie POLARIX zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Aussagen zu langfristigen Effekten von Polatuzumab Vedotin auf die Lebensqualität bei bisher unbehandeltem DLBCL können nicht abgeleitet werden.

## **4.6 Sicherheit**

Die Auswertungen zur Sicherheit von Polatuzumab Vedotin beziehen sich auf UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Beginn einer Folgetherapie aufgetreten sind (treatment-emergent adverse events). Angaben zur konkreten Beobachtungsdauer für UE wurden nicht identifiziert. Aus den Informationen zur medianen Behandlungsdauer der einzelnen Studienmedikamente und den Abbruchraten ergeben sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede in der Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen, sodass zur Beurteilung der Effekte von Polatuzumab Vedotin das relative Risiko herangezogen wird.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass unklar ist, ob alle Ereignisse der Grunderkrankung bei der Auswertung der UE vollständig herausgerechnet wurden. Gemäß

Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig mit dem erwarteten Fortschreiten der Lymphomerkrankung übereinstimmten, nicht als UE erfasst werden (siehe 2.3.4).

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse zu den UE wird als niedrig bewertet.

### Zusammenfassung der UE

Auf aggregierter Ebene zeigte sich im Auftreten von schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP im Vergleich zu R-CHOP (Tabelle 28).

### Ergebnisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms

Bezogen auf UE jeglichen Schweregrades (Tabelle 29) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil von Polatuzumab Vedotin für die Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR 1,16 [95%-KI 1,01; 1,34];  $p = 0,040$ ) und die Ereignisse der PT febrile Neutropenie (RR 1,78 [95%-KI 1,20; 2,64];  $p = 0,004$ ) sowie Diarrhoe (RR 1,53 [95%-KI 1,21; 1,94];  $p < 0,001$ ) beobachtet. Für die SOC Herzerkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Polatuzumab Vedotin (RR 0,62 [95%-KI 0,41; 0,93];  $p = 0,022$ ).

Schwere UE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  betrafen die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Tabelle 30). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich nur im Auftreten schwerer febriler Neutropenie, welcher zuungunsten von Polatuzumab Vedotin ausfiel (RR 1,73 [95%-KI 1,16; 2,56];  $p = 0,007$ ).

Schwerwiegende UE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  wurden in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT febrile Neutropenie), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichtet (Tabelle 31). Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP im Vergleich zu R-CHOP.

### UE von besonderem Interesse

In den Studienunterlagen wurden Arzneimittel-induzierte Leberschädigungen, Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation, sensorische und/oder motorische periphere Neuropathie, Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie, hepatische Toxizität sowie Infektionen als UE von besonderem Interesse bzw. als ausgewählte UE präspezifiziert (Tabelle 32). Infektionen entsprechen dem SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Mit Ausnahme von Infektionen (siehe oben SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) wurden keine Unterschiede im Auftreten der UE von besonderem Interesse zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Gesamtraten der schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP im Vergleich zu R-CHOP. Statistisch signifikante Nachteile von Polatuzumab Vedotin wurden hinsichtlich des Auftretens von UE jeglichen Schweregrades für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und die PT febrile Neutropenie und Diarrhoe sowie hinsichtlich des Auftretens schwerer febriler Neutropenien berichtet. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Polatuzumab Vedotin zeigte sich für die SOC Herzerkrankungen (alle Schweregrade).

## 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Polivy (Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Juni 2022):

[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).

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Polatuzumab Vedotin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Polatuzumab Vedotin ist zugelassen zur Kombinationsbehandlung mit R-CHP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL. Die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie POLARIX. Es handelt sich bei der Studie POLARIX um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP im Vergleich zu R-CHOP bei Personen mit zuvor unbehandeltem CD20-positivem DLBCL und mit einem IPI von 2–5.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte 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 ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie POLARIX

Studie POLARIX <sup>1)</sup>	Pola+R-CHP N = 440 <sup>2)</sup>				R-CHOP N = 439 <sup>2)</sup>				Pola+R-CHP vs. R-CHOP	Effekt
<b>Mortalität</b>										
Gesamtüberleben	N <sup>3)</sup>	Todesfälle, n (%) Mediane Überlebenszeit [95%-KI] (Monate)			N <sup>3)</sup>	Todesfälle, n (%) Mediane Überlebenszeit [95%-KI] (Monate)			HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	
Gesamtüberleben	440	53 (12,0) n. e. [n. e.; n. e.]			439	57 (13,0) n. e. [n. e.; n. e.]			0,94 [0,65; 1,37]; 0,752 ↔	
<b>Morbidität</b>										
Fatigue des EORTC QLQ-C30 <sup>6)</sup>	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]			N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]			HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	
Verschlechterung im Fatigue-Score um ≥ 10 Punkte	440	223 (50,7) 6,7 [2,9; 24,3]			439	230 (52,4) 3,0 [2,8; 6,8]			0,94 [0,78; 1,13]; k. A. ↔	
Symptomatik	Baseline		Veränderung von BL zu EOT		Baseline		Veränderung von BL zu EOT		LS-Mean-Differenz [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert	
	N <sup>3)</sup>	MW (SD)	N <sup>3)</sup>	LS-Mean (SE)	N <sup>3)</sup>	MW (SD)	N <sup>3)</sup>	LS-Mean (SE)		
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30<sup>6)</sup></b>										
Fatigue	417	37,66 (27,41)	385	-10,49 (1,07)	410	35,22 (27,01)	364	-7,96 (1,09)	-2,53 [-5,53; 0,46]; k. A. ↔	
Schmerz	417	31,14 (31,20)	386	-10,58 (1,23)	410	27,85 (30,60)	367	-11,30 (1,25)	0,72 [-2,73; 4,16]; k. A. ↔	
Übelkeit u. Erbrechen	417	8,43 (18,57)	385	-4,14 (0,50)	410	6,14 (14,59)	365	-3,95 (0,51)	-0,19 [-1,60; 1,22]; k. A. ↔	
Dyspnoe	417	19,42 (27,99)	385	-2,91 (1,07)	409	16,46 (26,00)	365	-5,18 (1,09)	2,26 [-0,74; 5,27]; k. A. ↔	

Studie POLARIX <sup>1)</sup>	Pola+R-CHP N = 440 <sup>2)</sup>				R-CHOP N = 439 <sup>2)</sup>				Pola+R-CHP vs. R-CHOP	Effekt
Appetitverlust	417	27,34 (34,18)	384	-14,98 (0,97)	410	24,80 (33,13)	364	-16,52 (0,99)	1,53 [-1,19; 4,26]; k. A.	↔
Schlaflosigkeit	416	37,18 (34,11)	385	-15,52 (1,29)	409	36,84 (34,00)	364	-16,06 (1,32)	-0,54 [-3,07; 4,15]; k. A.	↔
Obstipation	411	21,33 (30,56)	380	-11,11 (0,96)	404	21,86 (29,48)	357	-12,31 (0,98)	1,20 [-1,49; 3,89]; k. A.	↔
Diarrhoe	413	10,33 (21,43)	378	-1,93 (0,88)	406	9,20 (19,68)	363	-2,70 (0,90)	0,77 [-1,69; 3,23]; k. A.	↔
<i>FACT/GOG-NTX <sup>7)</sup> (Chemotherapie-induzierte neurologische Symptome)</i>										
FACT/GOG-NTX	412	39,75 (4,50)	384	-2,96 (0,32)	407	39,48 (4,99)	375	-1,90 (0,32)	-1,06 [-1,94; -0,18]; k. A.	↑ <sup>8)</sup>
<i>EQ-5D-VAS<sup>9)</sup> (allgemeiner Gesundheitszustand)</i>										
EQ-5D-VAS	405	68,74 (21,65)	370	9,39 (0,78)	406	69,97 (19,84)	358	10,36 (0,78)	-0,96 [-3,13; 1,20]; k. A.	↔
<b>Lebensqualität</b>										
Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 <sup>10)</sup>	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]			N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]			HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	
Verschlechterung in der körperlichen Funktion um ≥ 10 Punkte	440	183 (41,6) n. e. [18,9; n. e.]			439	187 (42,6) 25,5 [17,6; n. e.]			0,97 [0,79; 1,19]; k. A.	↔
Lebensqualität	Baseline		Veränderung BL zu EOT		Baseline		Veränderung von BL zu EOT		LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <sup>5)</sup>	
	N <sup>3)</sup>	MW (SD)	N <sup>3)</sup>	LS-Mean (SE)	N <sup>3)</sup>	MW (SD)	N <sup>3)</sup>	LS-Mean (SE)		
<i>Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30<sup>10)</sup></i>										
Globale(r) Gesund- heitszustand/Le- bensqualität	414	59,68 (24,58)	381	11,18 (0,97)	406	61,99 (23,90)	363	12,22 (0,98)	-1,04 [-3,74; 1,67]; k. A.	↔

Studie POLARIX <sup>1)</sup>	Pola+R-CHP N = 440 <sup>2)</sup>				R-CHOP N = 439 <sup>2)</sup>				Pola+R-CHP vs. R-CHOP	Effekt
Körperliche Funktion	416	79,71 (22,31)	385	2,69 (0,89)	410	80,35 (22,68)	365	3,90 (0,90)	-1,22 [-3,70; 1,27]; k. A.	↔
Rollenfunktion	416	68,95 (33,92)	384	9,16 (1,21)	410	71,22 (32,06)	365	10,58 (1,23)	-1,42 [-4,82; 1,97]; k. A.	↔
Emotionale Funktion	415	75,68 (21,95)	382	9,05 (0,84)	407	73,64 (22,42)	364	8,87 (0,86)	0,18 [-2,18; 2,54]; k. A.	↔
Kognitive Funktion	415	84,82 (20,49)	382	0,93 (0,85)	406	86,45 (18,14)	363	0,13 (0,87)	0,80 [-1,59; 3,18]; k. A.	↔
Soziale Funktion	415	73,90 (29,30)	381	7,68 (1,14)	405	74,77 (28,08)	362	9,25 (1,17)	-1,57 [-4,77; 1,64]; k. A.	↔
<i>FACT-LymS<sup>11)</sup> (lymphomspezifische Skala)</i>										
FACT-LymS	410	44,55 (9,96)	377	6,73 (0,35)	405	45,23 (9,97)	359	6,22 (0,36)	0,51 [-0,48; 1,50]; k. A.	↔
<b>Sicherheit</b>										
Unerwünschte Ereignisse <sup>12)</sup>	N <sup>13)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)			N <sup>13)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)			RR [95%-KI]; p-Wert <sup>14)</sup>	
Schwere UE	435	264 (60,7)			438	262 (59,8)			1,01 [0,91; 1,13]; 0,792	↔
SUE	435	148 (34,0)			438	134 (30,6)			1,11 [0,92; 1,35]; 0,279	↔
UE, das zum Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation führte <sup>15)</sup>	435	27 (6,2)			438	29 (6,6)			0,94 [0,56; 1,56]; 0,803	↔

<sup>1)</sup> Primärer Datenschnitt vom 28.06.2021

<sup>2)</sup> ITT-Population

<sup>3)</sup> Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Personen

<sup>4)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease, definiert als eine Läsion ≥ 7,5 cm (vorhanden vs. nicht vorhanden), geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

<sup>5)</sup> MMRM-Modell mit Behandlung, Studienvisite, Interaktionsterm Behandlung x Studienvisite und Baselinewert als Kovariaten

- <sup>6)</sup> Skalenspanne 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik.
- <sup>7)</sup> Skalenspanne 0 bis 44. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik (Neuropathie).
- <sup>8)</sup> Die klinische Relevanz des Effektes kann aufgrund fehlender Angaben zum Hedges' g nicht beurteilt werden.
- <sup>9)</sup> Skalenspannweite 0 bis 100. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.
- <sup>10)</sup> Skalenspanne 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Funktion / bessere Lebensqualität.
- <sup>11)</sup> Skala 0–60. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.
- <sup>12)</sup> Weitere Ergebnisse zu UE (UE nach Systemorganklasse und Preferred Terms, UE von besonderem Interesse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.
- <sup>13)</sup> Sicherheitspopulation
- <sup>14)</sup> Unstratifizierte Analyse, p-Wert basierend auf Wald-Test.
- <sup>15)</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation im Wesentlichen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder bis zum Auftreten bestimmter UE (siehe Tabelle 3). Krankheitsprogression und Folgetherapien, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit des Ergebnisses eingeschränkt ist.

Abkürzungen: BL: Baseline; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT: Visite zu Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension-Fragebogens; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma-Subscale; HR: Hazard Ratio; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; RR: relatives Risiko; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

## 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): European public assessment report, variation; EMA/287823/2022 [online]. 08.06.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 16.08.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/polivy-h-c-004870-ii-0012-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/polivy-h-c-004870-ii-0012-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf).
3. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); v.3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 21.07.2022]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
4. **Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A.** The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brussels (BEL): European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); 2001.
5. **Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D.** The development and validation of a measure of health-related quality of life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma* 2013;2013:147176.
6. **Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G.** Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(2):387-393.
7. **Roche.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A; Polatuzumab Vedotin (Polivy): in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffussem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL): Modul 4A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 11.05.2022.
8. **Roche.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Polatuzumab Vedotin (Polivy): G-BA spezifische Zusatzanalysen für Modul 4A [unveröffentlicht]. 27.05.2022.
9. **Roche.** A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the efficacy and safety of polatuzumab vedotin in combination with rituximab and chp (r-chp) in previously untreated patients with diffuse large b-cell lymphoma (GO39942): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
10. **Roche.** Polivy 30 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats; Polivy 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats [online]. 05.2022. Berlin. [Zugriff: 21.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. **Van Reenen M, Janssen B, Stolk E, Secnik Boye K, Herdman M, Kennedy-Martin T.** EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; v.3.0 [online]. Rotterdam (NED): EuroQol Research Foundation; 2019. [Zugriff: 21.07.2022]. URL: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2021/01/EQ-5D-5LUserguide-08-0421.pdf>.
12. **Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al.** International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017;28(7):1436-1447.

## Anhang

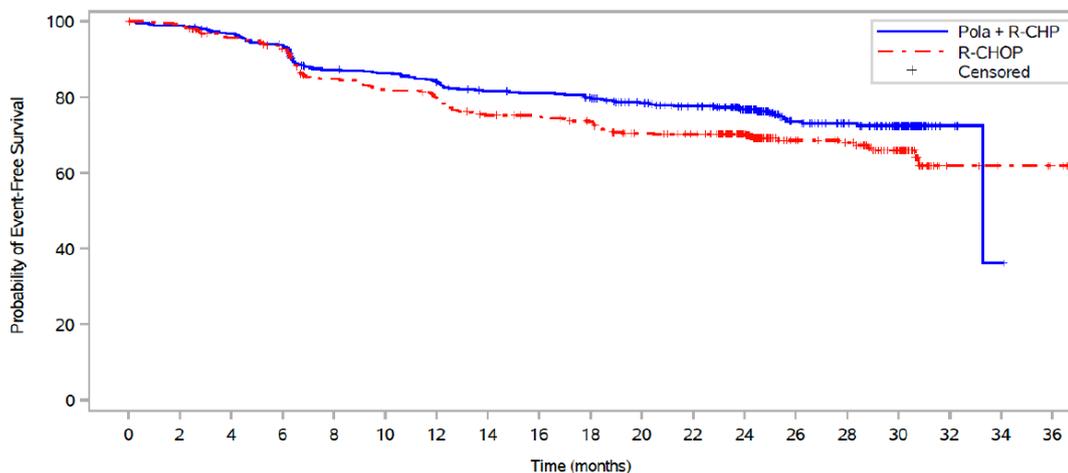
### Progressionsfreies Überleben

Tabelle 34: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population;  
Datenschnitt: 28.06.2021

Studie POLARIX Progressionsfreies Überleben	Pola+R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
Ereignisse, n (%)	107 (24,3)	134 (30,5)
Krankheitsprogression	88 (20,0)	114 (26,0)
Tod	19 (4,3)	20 (4,6)
Zensierungen, n (%)	333 (75,7)	305 (69,5)
Zensierungsgrund	k. A.	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median [95%-KI]	24,7 [24,5; 25,1]	24,7 [24,4; 24,9]
Progressionsfreie Zeit (in Monaten), Median [95%-KI]	33,3 [33,3; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	0,73 [0,57; 0,95]; 0,018	
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI]		
12 Monate	83,9 [80,4; 87,4]	79,8 [75,9; 83,6]
24 Monate	76,7 [72,7; 80,8]	70,2 [65,8; 74,6]

<sup>1)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach IPI-Score (2 vs. 3–5), Bulky Disease (vorhanden vs. nicht vorhanden), geografische Region (Westeuropa, USA, Kanada, Australien vs. Asien vs. Rest der Welt). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; Pola+R-CHP: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison.



Patients at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Pola + R-CHP	440	430	418	404	369	364	353	340	336	327	309	294	246	126	111	78	5	1	NE
R-CHOP	439	428	406	389	352	339	330	309	305	296	275	268	220	114	106	78	7	5	3
Patients censored																			
Pola + R-CHP	0	5	8	9	16	17	18	21	23	27	39	51	96	210	224	256	329	332	NE
R-CHOP	0	7	14	19	23	23	24	26	29	32	41	47	95	197	204	229	298	300	302

Pola = Polatuzumab Vedotin.  
Clinical cut-off: 28JUN2021

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Progressionsfreien Überleben in der Studie POLARIX, ITT-Population; Datenschnitt 28.06.2021