

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	17
4.2.3 Informationsbeschaffung	18
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	21
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	22
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	52
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	60
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT	62
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	62
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT	68

4.3.1.3.2.1	Scheitern des kurativen Therapieansatzes – RCT	68
4.3.1.3.2.2	Rezidive – RCT	73
4.3.1.3.2.3	Progressionsfreies Überleben – RCT	80
4.3.1.3.2.4	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT	83
4.3.1.3.2.5	FACT/GOG-NTX – RCT	87
4.3.1.3.2.6	EQ-5D VAS – RCT	90
4.3.1.3.3	Lebensqualität – RCT	93
4.3.1.3.3.1	EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – RCT	93
4.3.1.3.3.2	FACT-LymS – RCT	96
4.3.1.3.4	Verträglichkeit – RCT	99
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	106
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	123
4.3.2	Weitere Unterlagen	124
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	124
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	124
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	124
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	125
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	125
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	128
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	128
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	129
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	130
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	130
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	131
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	133
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	134
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	134
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	134
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	135
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	139
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	140
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	140
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	140

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	140
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	141
4.6 Referenzliste	142
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	147
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	151
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	156
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	159
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	180
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	208
Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen.....	224

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	14
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	18
Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie POLARIX in den Kategorien Gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten	41
Tabelle 4-4: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests in der Studie POLARIX	43
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – POLARIX	55
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – POLARIX	56
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – POLARIX.....	57
Tabelle 4-13: Mediane Behandlungsdauer – POLARIX.....	59
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben	65
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus POLARIX	66
Tabelle 4-19: Operationalisierung von ereignisfreiem Überleben	68
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS-EFF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-21: Ergebnisse für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus POLARIX ...	70
Tabelle 4-22: Ergebnisse für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus POLARIX - Ereigniszahlen.....	70
Tabelle 4-23: Operationalisierung von krankheitsfreiem Überleben	73

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Analysepopulationen (Patienten mit CR) für DFS-1stCR und DFS-EOT – POLARIX	75
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Rezidive aus POLARIX.....	77
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Rezidivrate aus POLARIX.....	79
Tabelle 4-28: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben.....	80
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus POLARIX	81
Tabelle 4-31: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	83
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-33: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Rücklaufquoten aus POLARIX.....	84
Tabelle 4-34: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus POLARIX.....	85
Tabelle 4-35: Operationalisierung von FACT/GOG-NTX.....	87
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT/GOG-NTX in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-37: FACT/GOG-NTX – Rücklaufquoten aus POLARIX.....	88
Tabelle 4-38: Ergebnisse für FACT/GOG-NTX aus POLARIX.....	89
Tabelle 4-39: Operationalisierung von EQ-5D VAS	90
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-41: EQ-5D VAS – Rücklaufquoten aus POLARIX	91
Tabelle 4-42: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus POLARIX.....	92
Tabelle 4-43: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	93
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-45: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Rücklaufquoten aus POLARIX	94
Tabelle 4-46: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus POLARIX	95
Tabelle 4-47: Operationalisierung von FACT-LymS.....	96
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-LymS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-49: FACT-LymS – Rücklaufquoten aus POLARIX.....	97
Tabelle 4-50: Ergebnisse für FACT-LymS aus POLARIX.....	98
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Verträglichkeit.....	99
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus POLARIX	103
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Spezifische Verträglichkeit aus POLARIX	105
Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in POLARIX	108
Tabelle 4-56: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau in der Studie POLARIX	109
Tabelle 4-57 Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen	110
Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in POLARIX	114
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Geschlecht aus POLARIX	120
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Cell of Origin aus POLARIX.....	121
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Bulky Disease aus POLARIX.....	122
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Double Hit / Triple Hit Lymphoma aus POLARIX	123
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	125
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	125
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	126
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	126
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	127
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	129
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	130
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	130
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	131
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-74: Ausmaß des Zusatznutzens für Überlebensendpunkte (Morbidität, Mortalität)	136
Tabelle 4-75: Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität)	137
Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeitsendpunkte	138
Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	140
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GO39942	181

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POLARIX209

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus POLARIX.....	67
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS-EFF) aus POLARIX.....	71
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS-EOT) aus POLARIX.....	71
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für DFS-1stCR aus POLARIX.....	78
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für DFS-EOT aus POLARIX.....	78
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus POLARIX.....	82
Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie GO39942.....	207

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinientherapie
1stCR	Erstmalige Feststellung einer kompletten Remission (From first complete remission)
ABC	Aktivierte B-Zellen (Activated B-cell)
ADA	Anti-Drug-Antikörper (Anti Drug Antibody)
AEGT	Adverse Event Group Terms
AESI	A priori definiertes UE von speziellem Interesse (Adverse events of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCL-2/-6	B-cell Lymphoma-2/-6
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COO	Cell of origin
CR	Komplette Remission (Complete response)
CSR	Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEL	Double-expressor lymphoma
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival)
DH/TH	Double/Triple hit lymphoma
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DILI	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug-induced liver injury)
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form)

EFS-EFF	Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben (Event free survival-efficacy)
EFS-EOT	Am Behandlungsende orientiertes ereignisfreies Überleben (Event free survival-end of treatment)
EG	Europäische Gemeinschaft
EOT	Behandlungsende (End of treatment)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale
FACT/GOG-NTX	Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal center B-cell
HR	Hazard ratio
IPI	Internationaler Prognostischer Index (Internationa Prognostic Index)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion related reaction)
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed effect model repeated measures
MTC	Mixed treatment comparison
MYC	MYC ist ein Gen, das für ein Protein (MYC) codiert, welches die Expression anderer Gene verstärkt
NALT	Neue anti-Lymphom-Behandlung (Next anti-lymphoma therapy)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht erreicht

NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Odds ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
Pola	Polatuzumab Vedotin
PR	Partielle Remission (Partial response)
PRO	Patientenberichteter Outcome (Patient-reported outcome)
PT	Preferred term
R-CHP	Rituximab
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System organ class
STE	Surrogate threshold effects
STIAMP	Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (Suspected transmission of infectious agent via a medical product)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-event
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Die Behandlung von erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (1L DLBCL) folgt einem kurativen Ansatz. Der seit 20 Jahren etablierte Standard R-CHOP (Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) erfüllt dieses Ziel nur für etwa 60 % der Patienten. Dies bedeutet, dass in der Erstlinie 40 % der Patienten nicht geheilt werden können. Für diese Patienten besteht eine schlechte Prognose. Ihre Chance auf Heilung sinkt deutlich, wenn die kurative Primärtherapie scheitert. In der randomisiert, kontrollierten Studie POLARIX konnte nun erstmalig gezeigt werden, dass mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) eine wirksamere Therapie als R-CHOP bei vergleichbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung steht. Pola+R-CHP verringert das Risiko des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes statistisch signifikant um ein Fünftel und das Risiko des Auftretens von Rezidiven statistisch signifikant um ein Drittel. Pola+R-CHP ist damit die beste kurative Primärtherapie.

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen hat Pola+R-CHP bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit 1L DLBCL im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Datenquellen

Diese Fragestellung wird basierend auf der randomisiert, kontrollierten Studie POLARIX beantwortet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Selektion geeigneter RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison gemäß Fachinfo.	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison gemäß Fachinfo	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT).	A5	Die Studie ist kein RCT.
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Studiendauer	E7	Keine Einschränkungen	A7	Keine Einschränkungen
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand des Studienprotokolls und des Studienberichts nach den Vorgaben der G-BA-Verfahrensordnung. Die Studie POLARIX erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einem kurativen Ansatz. Im kurativen Setting ist das Scheitern der Primärtherapie patientenrelevant. Dieses Scheitern einer potentiell kurativen Primärtherapie stellt für jeden Patienten eine schwere psychische und physische Belastung dar. Das Scheitern der Erstlinientherapie macht die Gabe von belastenden Folgetherapien notwendig und die Chance auf Heilung sinkt deutlich. Das **Scheitern der kurativen Primärtherapie** wird durch zwei Operationalisierungen, das wirksamkeitsorientierte ereignisfreie Überleben (EFS-EFF, Event free survival-efficacy) und das am Behandlungsende orientierte ereignisfreie Überleben (EFS-EOT, Event free survival-end of treatment) , abgebildet. Beide Betrachtungsweisen zeigen, dass Pola+R-CHP im Vergleich zu R-CHOP das

Risiko des Scheiterns der kurativen Primärtherapie statistisch signifikant reduziert - bei EFS-EFF um 22 % und bei EFS-EOT um 20 %. Pola+R-CHP stellt deshalb einen großen Fortschritt in der Erstlinienbehandlung des DLBCL dar.

In Indikationen mit kurativer Therapieintention ist neben dem Scheitern der kurativen Therapie auch das Verhindern des **Auftretens von Rezidiven** patientenrelevant. Rezidive können nach dem Erreichen einer kompletten Remission im Krankheitsverlauf auftreten. Mit dem Erreichen einer kompletten Remission beginnt für den Patienten eine krankheitsfreie Zeit mit dem Ziel einer Heilung. Bei Patienten den Zustand einer Krankheitsfreiheit aufrechtzuerhalten, d. h. Rezidive zu verhindern, bedeutet für Patienten die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Das Auftreten von Rezidiven wird durch das krankheitsfreie Überleben (DFS, disease free survival) dargestellt. Das DFS wird über die beiden Operationalisierungen DFS-1stCR (krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission) und DFS-EOT (krankheitsfreies Überleben beginnend mit der Feststellung einer CR zum Behandlungsende) abgebildet. Beide Betrachtungsweisen zeigen, dass Pola+R-CHP im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Auftretens von Rezidiven statistisch signifikant reduziert – bei DFS-1stCR um 27 % und bei DFS-EOT um 33 %. Dies bedeutet, dass Patienten mit Pola+R-CHP eine deutlich höhere Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung haben.

Das **progressionsfreie Überleben** bildet die für den Patienten im Krankheitsverlauf wichtigen Ereignisse Progression, Rezidiv und Tod ab. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko, einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, statistisch signifikant um 24 %. Im Krankheitsverlauf des DLBCL bedeutet das Erleiden eines Progresses oder eines Rezidivs für die Patienten den sofortigen Beginn einer neuen Therapie. Die Ergebnisse zeigen, dass weniger Patienten unter Pola+R-CHP einen Progress oder ein Rezidiv erleiden. Dieser Vorteil von Pola+R-CHP impliziert somit auch eine Verringerung der Anzahl an Patienten mit Folgetherapien und somit auch eine geringere Therapiebelastung für Patienten im weiteren Krankheitsverlauf.

Bei den Endpunkten zum **Gesamtüberleben** und zur **Lebensqualität** zeigen sich keine statistischen Unterschiede. Die Lebensqualität der Patienten ist zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichbar.

Pola+R-CHP zeigt eine zu R-CHOP vergleichbare **Verträglichkeit**. Das beobachtete Sicherheitsprofil von Polatuzumab Vedotin stimmt mit den bekannten Risiken überein, die aufgrund seiner langjährigen Anwendung bekannt sind. In der zu bewertenden Studie traten keine neuen oder therapie-limitierenden Sicherheitssignale auf.

Pola+R-CHP zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Wirksamkeit bei vergleichbarer Verträglichkeit zu R-CHOP.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Pola+R-CHP hat für **1L DLBCL**-Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen im Hinblick auf das Scheitern des kurativen Therapieansatzes, das Auftreten von Rezidiven und das progressionsfreie Überleben. Pola+R-CHP erhöht die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP signifikant überlegen und damit die beste kurative Primärtherapie. Die Lebensqualität und Verträglichkeit sind unter Pola+R-CHP vergleichbar mit R-CHOP. Die Ergebnissicherheit entspricht aufgrund der Aussagekraft der Nachweise einem Hinweis. Gesamthaft ergibt sich für Pola+R-CHP bei 1L DLBCL-Patienten ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Welchen Zusatznutzen hat Pola+R-CHP bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit 1L DLBCL im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Diese Fragestellung wird basierend auf der randomisiert, kontrollierten Studie POLARIX beantwortet (siehe 4.3.1.2.1).

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit 1L DLBCL.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Pola+R-CHP gemäß den Angaben der Fachinformation (1).

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist R-CHOP. R-CHOP ist neben Pola+R-CHP die einzige zugelassene Therapie für Patienten mit 1L DLBCL (2).

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
 - Rezidive
 - Progressionsfreies Überleben
 - EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire - Symptomskalen)
 - FACT/GOG-NTX (Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity)
 - EQ-5D VAS (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale)
- Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
 - FACT-LymS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale)
- Verträglichkeit

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Die für die Selektion geeigneter RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison gemäß Fachinfo.	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison gemäß Fachinfo	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT).	A5	Die Studie ist kein RCT.
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Studiendauer	E7	Keine Einschränkungen	A7	Keine Einschränkungen
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen

werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Polatumab Vedotin in der Indikation erwachsene Patienten mit 1L DLBCL zu identifizieren, wurde am 04.10.2023 eine systematische, bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 (3) verwendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien wurden am 04.10.2023 entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA clinical Data) und das Arzneimittel-Informationssystem AMIS nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Polatuzumab Vedotin im Anwendungsgebiet durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Website des G-BA wurde am 04.10.2023 eine Suche nach Einträgen zu bereits identifizierten Studien durchgeführt. Die Ergebnisse der Suche auf der Website des G-BA wurden gesichtet und auf ihre Relevanz geprüft. Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Treffer der bibliographischen Literatursuche sowie der Suche in Studienregistern von zwei Personen unabhängig selektiert. Diskrepanzen zur Einschätzung der Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge zwischen den beiden Begutachtern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Entscheidungen wurden auf Basis der in Tabelle 4-2 dargestellten Kriterien getroffen.

Als relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die Studie POLARIX (NCT03274492) identifiziert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei*

nicht randomisierten vergleichenden Studien)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Die Methodik entspricht dem oben beschriebenen Vorgehen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

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

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

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

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Patientencharakteristika

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

- Demografische Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Geografische Region
 - Ethnie
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
 - Cell of origin (COO)
 - Internationaler Prognostischer Index (IPI, International Prognostic Index)
 - Bulky Disease
 - Double-expressor lymphoma (DEL)
 - Double/Triple hit lymphoma (DH/TH)

Patientenrelevante Endpunkte

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
 - Rezidive
 - Progressionsfreies Überleben
 - EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
 - FACT/GOG-NTX
 - EQ-5D VAS
- Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
 - FACT-LymS
- Verträglichkeit

Gesamtüberleben (Mortalität)

Gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist eine Verlängerung des Überlebens ein bedeutsames Therapieziel in der Behandlung onkologischer Erkrankungen und patientenrelevant (4). Zudem empfehlen sowohl der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA, als auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Erhebung des Gesamtüberlebens (OS, overall survival) als Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (5, 6).

Das Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar (7, 8). Die Validität von OS ist somit durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Das OS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund jedweder Ursache.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgt jeweils in den Unterkapiteln von Kapitel 4.3.1.3.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Morbidität)

Die Therapie des DLBCL erfolgt in der Erstlinie mit kurativer Intention. Ein Scheitern der Erstlinientherapie stellt für Patienten eine schwere psychische und physische Belastung dar. Das Scheitern der Erstlinientherapie macht die Gabe von belastenden Folgetherapien notwendig und die Chance auf Heilung sinkt deutlich (9). Das DLBCL zeichnet sich durch eine große Heterogenität und unterschiedliche klinische Verläufe aus. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird durch das ereignisfreie Überleben (Event free survival, EFS) dargestellt. Das EFS wird über zwei Operationalisierungen EFS-EFF und EFS-EOT abgebildet.

Das EFS-EFF ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache, (3) Initiierung einer Folgetherapie aus Wirksamkeitsgründen, aber nicht wegen Progress oder Rezidiv, oder (4) Biopsie nach Behandlungsende, die eine positive Resterkrankung nachweist, unabhängig davon, ob eine Initiierung einer neuen anti-Lymphomtherapie (NALT, Next anti-lymphoma therapy) erfolgte oder nicht. Diese Operationalisierung berücksichtigt auch Fälle, in denen ein Erfolg oder ein Scheitern der Therapie nicht alleinig anhand des Therapieansprechens zum Behandlungsende ableitbar ist. Patienten mit einer formal dokumentierten partiellen Remission (PR, Partial response) zum Behandlungsende stellen eine heterogene Patientengruppe dar. Eine dokumentierte PR zum Behandlungsende bedeutet nicht zwangsläufig ein Scheitern der Therapie. Es kann sich um residuale Befunde handeln, welche sich im zeitlichen Verlauf nicht zwingend als aktive Lymphomerkkrankung herausstellen. Daher ist in solchen möglichen Fällen vielmehr die Initiierung einer neuen Anti-Lymphombehandlung das Signal für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Um diese Verläufe möglichst versorgungsnah abbilden zu können, wird in der Operationalisierung EFS-EFF das Scheitern durch die patientenrelevanten Ereignisse Progress oder Rezidiv, Tod, Initiierung einer neuen Anti-Lymphomtherapie und positives Biopsieergebnis nach Behandlungsende (gleichbedeutend mit Resterkrankung)

erfasst. Durch die Erfassung und Berücksichtigung dieser Ereignisse wird ein Scheitern des kurativen Heilversuchs differenziert abgebildet.

Das EFS-EOT ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache, oder (3) Nicht-Erreichen einer kompletten Remission (CR, complete response) zum Behandlungsende, jeweils durch den Prüfarzt bewertet. Diese am Behandlungsende orientierte Darstellung bewertet alle Patienten, die keine CR zum Behandlungsende aufweisen, formal als gescheitert.

Die Beurteilung von Einzelkomponenten des Scheitern des kurativen Therapieansatzes erfolgte durch den Prüfarzt unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome und kann als valide angesehen werden (10).

Rezidive (Morbidität)

Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einem kurativen Ansatz. Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, befinden sich in einem krankheitsfreien Zustand mit dem Ziel einer Heilung. Den Zustand der Krankheitsfreiheit aufrecht zu erhalten, d. h. Rezidive oder Tod zu verhindern, ist ein patientenrelevantes Therapieziel und wird durch den Endpunkt Rezidive abgebildet. Dabei ist nicht nur die Frage, ob ein Rezidiv festgestellt wird, relevant, sondern auch der Zeitpunkt des Rezidivs ist für Patienten sehr entscheidend. Die Ermittlungen des Therapieansprechens finden unter Therapie, zum Ende sowie im Verlauf nach der Therapie statt. Sie dienen der Krankheitskontrolle und –steuerung.

Der Endpunkt Rezidive wird durch das DFS dargestellt. Das DFS wird über zwei Operationalisierungen abgebildet: DFS-1stCR und DFS-EOT.

DFS-1stCR ist definiert als Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten CR bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jedweder Ursache. In die Analyse werden alle Patienten mit dokumentierter CR einbezogen. Dies umfasst die Therapiebeurteilungen unter Therapie, zum Ende oder nach dem Ende der Erstlinientherapie. Die Operationalisierung bildet die gesamte Zeitspanne der dokumentierten krankheitsfreien Zeit eines Patienten ab.

DFS-EOT ist definiert als Zeit von einer dokumentierten CR zum Behandlungsende bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jedweder Ursache. Bei einem Ansprechen auf die Primärtherapie ist der Zeitpunkt zum planmäßigen Therapieende ein entscheidender Zeitpunkt für das weitere therapeutische Vorgehen. Bei Feststellung einer CR zu Therapieende ist keine weitere Therapie notwendig und der Patient gilt als krankheits- und therapiefrei. Bei dieser Operationalisierung werden Patienten berücksichtigt, die nach Abschluss der Erstlinientherapie eine CR aufweisen.

Die Beurteilung von Einzelkomponenten des Endpunkts Rezidive erfolgte durch den Prüfarzt unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome und kann als valide angesehen werden (10).

Progressionsfreies Überleben (Morbidity)

Kommt es zu einer Tumorprogression oder zu einem Rezidiv, hat dies für den betroffenen Patienten schwerwiegende Konsequenzen. Dazu gehören eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, eine erhöhte psychische Belastung, die sich als Progredienzangst (reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht vor dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung) zeigen kann, sowie die Konsequenzen, die mit einer Folgetherapie assoziiert sind (11–14). Eine Verzögerung der mit dieser Progression verbundenen Konsequenzen stellt für Patienten einen wahrnehmbaren Vorteil dar. Zudem konnte eine Korrelation zwischen einem verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS, Progression free survival) und einem längeren OS nachgewiesen werden (15). Auch Zulassungsbehörden sehen im onkologischen Therapiefeld den Endpunkt PFS als relevant an (6, 16).

Das PFS wird anhand der modifizierten Lugano-Kriterien erhoben. Damit ist der Endpunkt als valide zu erachten.

Das PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgt durch den Prüfarzt basierend auf PET-CT und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (10).

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Morbidity)

Per Definition gilt die Verbesserung der Symptomatik als patientenrelevant (17, 18). Sie wird in POLARIX anhand des EORTC QLQ-C30 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (18).

Der EORTC QLQ-C30 ist für onkologische Studien validiert (19, 20). Der in POLARIX gewählte Schwellenwert von 10 Punkten zur Abbildung der EORTC QLQ-C30-Responder ist in klinischen Studien etabliert. Daher wird das Messinstrument als valide eingestuft.

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 14 Skalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und fünf Single-Item Skalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC QLQ-Scoring Manual zugeordnet (21). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0–100 Punkten. Bei den Symptomskalen repräsentieren hohe Punktskalen eine hohe Symptombelastung des Patienten.

FACT/GOG-NTX (Morbidity)

Per Definition gilt die Verbesserung der Symptomatik als patientenrelevant (17, 18). Sie wird in POLARIX anhand des FACT/GOG-NTX adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (18). Der FACT/GOG-NTX wurde zur Erfassung von Symptomen einer Chemotherapie-induzierten Neurotoxizität entwickelt.

Der FACT/GOG-NTX wurde zur Erfassung von Symptomen einer Chemotherapie-induzierten Neurotoxizität bei Chemotherapie-naiven gynäkologisch-onkologischen Patientinnen verwendet und validiert (18). Die Erhebung erfolgte gemäß Studienmethodik und ist als valide anzusehen.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala. Die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala umfasst 11 Fragen zu behandlungsassoziierten neurologischen Veränderungen (sensorisch, akustisch, motorisch, Dysfunktionen). Dabei beurteilen die Patienten ihr Wohlbefinden auf der Basis einer fünfstufigen Skala von 0=„überhaupt nicht“ bis 4=„sehr viel“. Der Score der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala nimmt Werte von 0 bis 44 Punkte an, wobei hohe Werte eine sehr starke Neuropathie implizieren (18).

EQ-5D VAS (Morbidität)

Per Definition gilt die Verbesserung der Symptomatik als patientenrelevant (17, 18). Sie wird in POLARIX anhand des EQ-5D VAS adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (18).

Der EQ 5D VAS ist ein zur Erhebung der allgemeinen Lebensqualität etablierter Fragebogen. Die Erfassung erfolgte nach Studienmethodik und ist als valide anzusehen.

Die Erhebung des Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität erfolgte mit dem standardisierten Patientenfragebogen EQ-5D. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils sind Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen werden jeweils in drei Stufen (kein Problem, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Anhand der EQ-5D-VAS können die Patienten ihren unspezifischen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten (22). Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt, bereits in zahlreichen Studien mit onkologischen Patienten eingesetzt (23, 24) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (25). Erhebung: Der Fragebogen EQ-5D VAS wurde in Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, bei Behandlungsende sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Lebensqualität)

Per Definition gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant (17, 18). Sie wird in POLARIX u. a. anhand des FACT-Lym adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (4, 18).

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist standardisiert, validiert und zählt in der Onkologie zu den am häufigsten verwendeten Fragebögen zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität (19, 26).

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 14 Skalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) und fünf Single-Item Skalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhoe) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC QLQ-Scoring Manual zugeordnet (21). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0–100 Punkten. Für die Gesamtlebensqualität und für die funktionalen Skalen repräsentieren hohe Punktzahlen die bestmögliche Lebensqualität bzw. eine funktionale Kompetenz des Patienten.

FACT-LymS (Lebensqualität)

Per Definition gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant. Sie wird in POLARIX u. a. anhand des FACT-Lym adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (18).

Der FACT-Lym ist eine krankheitsspezifische Variante des FACT-Fragebogens. Er wurde speziell zur Erhebung der Lebensqualität von Lymphom-Patienten entwickelt und 2013 in einer Studie an Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) validiert (27). Der FACT ist standardisiert, validiert und zusammen mit den Fragebogen der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -behandlung (EORTC) am weitesten verbreitet (26). Das Responsekriterium von 9 Punkten entspricht der vom IQWiG geforderten 15 % klinischen Relevanzschwelle (4). Daher wird sowohl das Messinstrument als auch das verwendete Responsekriterium als valide eingestuft.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit der Subskala FACT-LymS des FACT-Lym-Fragebogen (Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Lymphom-Patienten. Der FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patienten mit NHL validiert (27). Er beinhaltet den generischen Kernfragebogen FACT-General (FACT-G), der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten erhebt, sowie die FACT-LymS, die zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte misst. Patienten bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0–4 (0=“gar nicht“ bis 4=“sehr stark“). Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Subskalen wird ein Subskalen-Ergebnis berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität (FACT-LymS; Bereich 0–60 Punkte).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. In der Kategorie Verträglichkeit sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Medizinisch und für den Patienten bedeutsame Verträglichkeitseindpunkte umfassen UE höherer Schweregrade (UE \geq Grad 3 NCI-CTCAE [National Cancer Institute – Common

Terminology Criteria for Adverse Events]), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führen.

Alle UE werden durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, dem Schweregrad nach NCI-CTCAE Grad und der Kausalität eingestuft.

Die Verträglichkeit wird anhand verschiedener UE-Analysen bewertet. UE sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Die Darstellung allgemeiner, patientenrelevanter und therapeutisch bedeutsamer UE erlaubt eine möglichst umfassende Charakterisierung der Verträglichkeit von Pola+R-CHP im vorliegendem Vergleich mit R-CHOP.

Die Beurteilung der generellen Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Analysen ab:

- Patienten mit UE jeglichen Grades
- Patienten mit UE \geq Grad 3
 - Patienten mit UE Grad 3
 - Patienten mit UE Grad 4
 - Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE

Die Beurteilung der spezifischen Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Analysen ab:

Patienten mit einem UE von speziellem Interesse (AESI; Adverse event of special interest)

- Fälle von Arzneimittel-induzierter Leberschädigung (DILI, Drug induced liver injury); diese schließen eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) in Verbindung mit einem erhöhten Bilirubinwert oder einer klinischen Gelbsucht entsprechend Hy's Law ein
- Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation (STIAMP)
- Sensorische oder motorische periphere Neuropathie \geq Grad 2
- Infektionen \geq Grad 3

Patienten mit einem ausgewählten UE (selected AE)

- Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie (alle Grade)
- Sensorische oder motorische periphere Neuropathie (alle Grade)

- Infektionen (alle Grade)
- Hepatische Toxizität (alle Grade)

Für detaillierte Informationen zur Operationalisierung der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der generellen und spezifischen Verträglichkeit wird auf Abschnitt 4.3.1.3.4 verwiesen.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren IPI, Bulky Disease und geografische Region bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

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

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (absolute Risikoreduktion [ARR], Odds Ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (4). Diese Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt.

Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko angegeben. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur PROC FREQ sowie PROC GENMOD durchgeführt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Da die Patientenfragebögen nur zu Studienbeginn und zu weiteren wenigen Zeitpunkten während des Studienverlaufes erhoben wurden und damit der Zeitraum zwischen den einzelnen Zeitpunkten zu groß ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurde auf eine TTE-Analyse verzichtet. Stattdessen wurden Responderanalysen durchgeführt, d. h. es wurde eine Änderung auf Individualebene vom Ausgangswert bis zum Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende um eine der 15%igen Skalenweite entsprechenden Minimal Important Difference (MID) analysiert. Imputationsregeln für fehlende Werte fanden keine Anwendung. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit mittels Mixed effect model repeated measures (MMRM) sowie anhand von Mittelwert-Plots (Mean Plots) untersucht.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG (4) empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet (siehe Anhang 4-G).

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS[®] mit Hilfe der Prozedur PROC PHREG durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Typ-3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR wurden auch in SAS[®] mit Hilfe der Prozedur PROC GENMOD durchgeführt, die p-Werte wurden ebenfalls mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffekts in einem Log-Binomial-Modell berechnet. Die Subgruppenkategorien „Missing“ oder „Unknown“ wurden für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien wurden in SAS[®] berechnet, indem die Subgruppen mit einem BY Statement in das jeweilige Modell ergänzt wurden.

Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher wurden Subgruppen und entsprechend Tests auf Interaktion nur dann in den kombinatorischen Überlegungen berücksichtigt, wenn die Subgruppenkategorien über alle Studienarme hinweg jeweils mindestens 10 Patienten umfassten und jeweils mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehene Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe dazu Anhang 4-E).

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen⁸, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen werden, dargestellt, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte der Domänen Mortalität, Verträglichkeit, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Hauptanalysen beziehen sich auf die ITT-Population bzw. Safety-Population für die Verträglichkeitsendpunkte, die komplette Studiendauer und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte (näher spezifiziert in Abschnitt 4.3.1.2.1). Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit wurden für die Gesamtraten der UE, UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 , Grade 3, 4 und 5, SUE sowie von Behandlungsabbrüchen aufgrund UE durchgeführt.

Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

⁸ Für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. für Rezidive wird bei den kombinatorischen Überlegungen nur die im SAP präspezifizierte Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes (EFS-EFF bzw. DFS-1stCR) herangezogen.

1. Untersuchte Subgruppen mit Rationale für deren Auswahl
2. Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten, Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
3. Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die signifikante Interaktionstests liefern (konsistenter Effekt)

Untersuchte Subgruppen

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Pola-R-CHP im Vergleich mit R-CHOP zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verträglichkeit erläutert.

Als Subgruppenmerkmale wurden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifizierungsfaktoren („IPI“, „Bulky Disease“ und „Geographische Region“) berücksichtigt sowie alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter.

Folgende Subgruppen und Subgruppenkategorien sind in der Studie POLARIX präspezifiziert (a priori definierte Subgruppen):

- Ethnie (Kaukasisch; Afro-amerikanisch; Asiatisch; Andere; Unbekannt)
- ECOG-PS (0–1; 2; Unbekannt)
- Cell of Origin: Aktivierte B-Zellen (ABC, Activated B-cell); Germinal-center B-cell (GCB); Nicht klassifiziert; Unbekannt
- IPI (1–2; 3; 4–5)
- Double-expressor lymphoma (DEL; Kategorien: DEL ja; DEL nein; Unbekannt)
- Double/Triple hHit lymphoma (DH/TH; Kategorien: DH/TH ja; DH/TH nein; Unbekannt)

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach Sozialgesetzbuch (SGB) V relevanten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „geographische Region“ und „Krankheitsschwere“ (IPI Status beim Studieneintritt) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend ausgeführt.

SGB V-Subgruppen

Alter

Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten (6, 16). Bei Patienten mit DLBCL liegt das mittlere Erkrankungsalter bei ca. 65 Jahren mit einer breiten Spanne (2). Dabei ist als prognostisch relevante Altersgrenze 60 Jahre anzusehen, welche auch beim IPI als Schwellenwert verwendet wird (2). Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist in POLARIX < 60 vs. ≥ 60 Jahre.

Geschlecht

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA in der Dossiervorlage (Modul 4) gefordert. Bei der Subgruppe Geschlecht wurde zwischen „männlich“ und „weiblich“ unterschieden.

Geographische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist.

- Bei Mortalitätsstudien in der Onkologie gibt es keinen Anlass für die Annahme, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat (28).
- Zentrumseffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (28).
- Ländereffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind.

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (28). Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (28). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Conference on Harmonization (ICH) E9 angelegt, sondern auch

sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind. Im vorliegenden Ergebnisbericht wurde ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Region („Westeuropa/USA/Kanada/Australien“; „Asien“; „Rest der Welt“) durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt sind und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist und so der Einfluss gegebenenfalls unterschiedlicher Versorgungs-situationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie POLARIX in den Kategorien Gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten

	Gesamt n (%)	Mit < 10 Patienten pro Arm n (%)	Mit ≥ 10 Patienten pro Arm n (%)
Zentren	215 (100)	211 (98,1)	4 (1,9)
Anzahl randomisierte Patienten	1 000 (100)	904 (90,4)	96 (9,6)
Länder	22 (100)	10 (45,5)	12 (54,5)
Anzahl randomisierte Patienten	1 000 (100)	90 (9,0)	910 (91,0)
Geographische Regionen	3 (100)	0 (0)	3 (100)
Anzahl randomisierte Patienten	1 000 (100)	0 (0)	1 000 (100)

Aus Tabelle 4-3 wird ersichtlich, dass erst die Ebene Region robuste Daten liefert. Hier haben alle Regionen ≥ 10 Patienten/Arm. Bei Ländern ist das Verhältnis Anzahl mit < 10 Patienten/Arm respektive ≥ 10 Patienten/Arm recht ausgeglichen, auf Zentrums Ebene gibt es nur bei 4 von insgesamt 215 Zentren mindestens 10 Patienten pro Arm.

In Fällen mit vielen kleinen Zentren (Ländern) und zu erwartendem geringem Einfluss auf die Behandlungseffekte schlägt die ICH E9 explizit vor, die einzelnen Zentren/Länder zu poolen. Deshalb wird für die Studie POLARIX das Pooling in Regionen durchgeführt.

IPI (als Maß der Krankheitsschwere)

Die Krankheitsschwere wird mit dem IPI erfasst. Dieser beschreibt primär zum Zeitpunkt der Diagnose das Risikoprofil der Patienten anhand der Faktoren Alter (\leq vs. > 60 Jahre), Allgemeinzustand (ECOG-PS 0–1 vs. ≥ 2), Ann-Arbor-Stadium (I, II vs. III, IV), Befall extranodaler Organe (0–1 vs. ≥ 2 extranodale Organe) und LDH (\leq vs. $>$ obere Normgrenze) in günstiger vs. ungünstiger Ausprägung (0 vs. 1 Punkt) (29). Anhand der Ausprägung werden in der Literatur vier Risikogruppen abgeleitet (2). Diese etablierten Kategorien niedriges Risiko (0–11 Punkte), niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4–55 Punkte) werden für die Bewertung verwendet.

Weitere Subgruppen

Ethnie

Die Rationale für die Unterscheidung nach ethnischer Zugehörigkeit sind beobachtete Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen. Als Gründe werden intrinsische Faktoren, wie z. B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln, äußere Faktoren, wie Diät oder Umweltfaktoren, oder eine Kombination aus beidem angenommen (30). In POLARIX erfolgt die Unterscheidung hinsichtlich der Kategorien kaukasisch, afro-amerikanisch, asiatisch, andere und unbekannt.

ECOG-Performance Status

Der ECOG-PS ist ein etabliertes Instrument zur Messung des Allgemeinzustandes und wird auf einer Skala von 0 (uneingeschränkte normale Aktivität) bis 5 (Tod) erhoben. In POLARIX wurden Patienten mit einem ECOG-PS zwischen 0 und 2 eingeschlossen. Die Unterscheidung in den Subgruppenanalysen erfolgt anhand der Kategorien 0–1 und 2.

Cell of Origin (COO)

Die diffus großzelligen B-Zelllymphome lassen sich anhand der Ähnlichkeit zur mutmaßlichen Ursprungszelle (Cell of Origin) in keimzentrumsartige (GCB) und aktivierte B-Zellen ähnliche (*activated B-cell-like* (ABC)) Subtypen unterscheiden (31). Klassifiziert wird in ABC, GCB, unklassifiziert und unbekannt. Ein Einfluss auf die Therapie ist derzeit noch nicht gegeben (2).

Bulky Disease

Um einen möglichen Einfluss des Vorliegens einer Bulky disease, einer einzelnen, sehr großen Lymphommanifestation, zu analysieren, wird zwischen Vorliegen und nicht-Vorliegen unterschieden. Der Trennwert liegt bei einer Ausbreitung von $\geq 7,5$ cm im Längsdurchmesser.

Double-Expressor Lymphoma

Als möglicher prognostischer Unterschied wird die Expression der Gene B-cell Lymphoma (BCL)-2 und MYC untersucht. Kann die Expression nachgewiesen werden, gilt dies als Hinweis auf ein höheres Risiko für eine schlechte Prognose (32).

Double/Triple Hit Lymphoma

Als weiterer potenziell prognostischer Faktor werden die Translokationen der Gene MYC und BCL-2 und/oder BCL-6 untersucht. Liegen diese Genmodifikationen vor, so konnte in einer retrospektiven Analyse ein negativer prognostischer Einfluss gezeigt werden (33).

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

In diesem Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. In die Betrachtung fließen die von Roche als patientenrelevant erachteten Endpunkte ein.

Es erfolgt die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinisch-biologischen Relevanz.

ad a)

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen

ad b)

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests in der Studie POLARIX

	Wirksamkeit	PRO ^b	Verträglichkeit	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	4	17	7	28
Anzahl der Subgruppen	10	10	4	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	40	340	28	408
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	34	215	23	272
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$	1,7	10,8	1,2	13,6
Abkürzungen: Pro: Patientenberichteter Outcome				
a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Der p-Wert eines Interaktionstests war nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in den Responderanalysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.				
b: Unter Berücksichtigung der 2 relevanten Beobachtungszeitpunkte „Behandlungsende“ und „24 Monate nach Behandlungsende“. Das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht berücksichtigt, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.				
Abkürzungen: PRO: Patient-reported outcomes (patientenberichteter Endpunkt); FU: Follow-up				

Damit ergeben sich insgesamt 272 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$ mit ($\alpha=0,05$ [zweiseitig] und k =Anzahl der Vergleiche) einem Niveau von mehr als 99,99 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffekts über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen.

Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen aufweisen.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern

Neben der statistischen Signifikanz muss eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird.

Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Jedoch lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

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

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
POLARIX	ja	ja	laufend	<u>Datenschnitte:</u> - 15. Juni 2022 (CSR für finale OS-Analyse) - 28. Juni 2021 (Primärer CSR)	Pola-R-CHP R-CHOP
Abkürzungen: CSR: Studienbericht; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04. Oktober 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

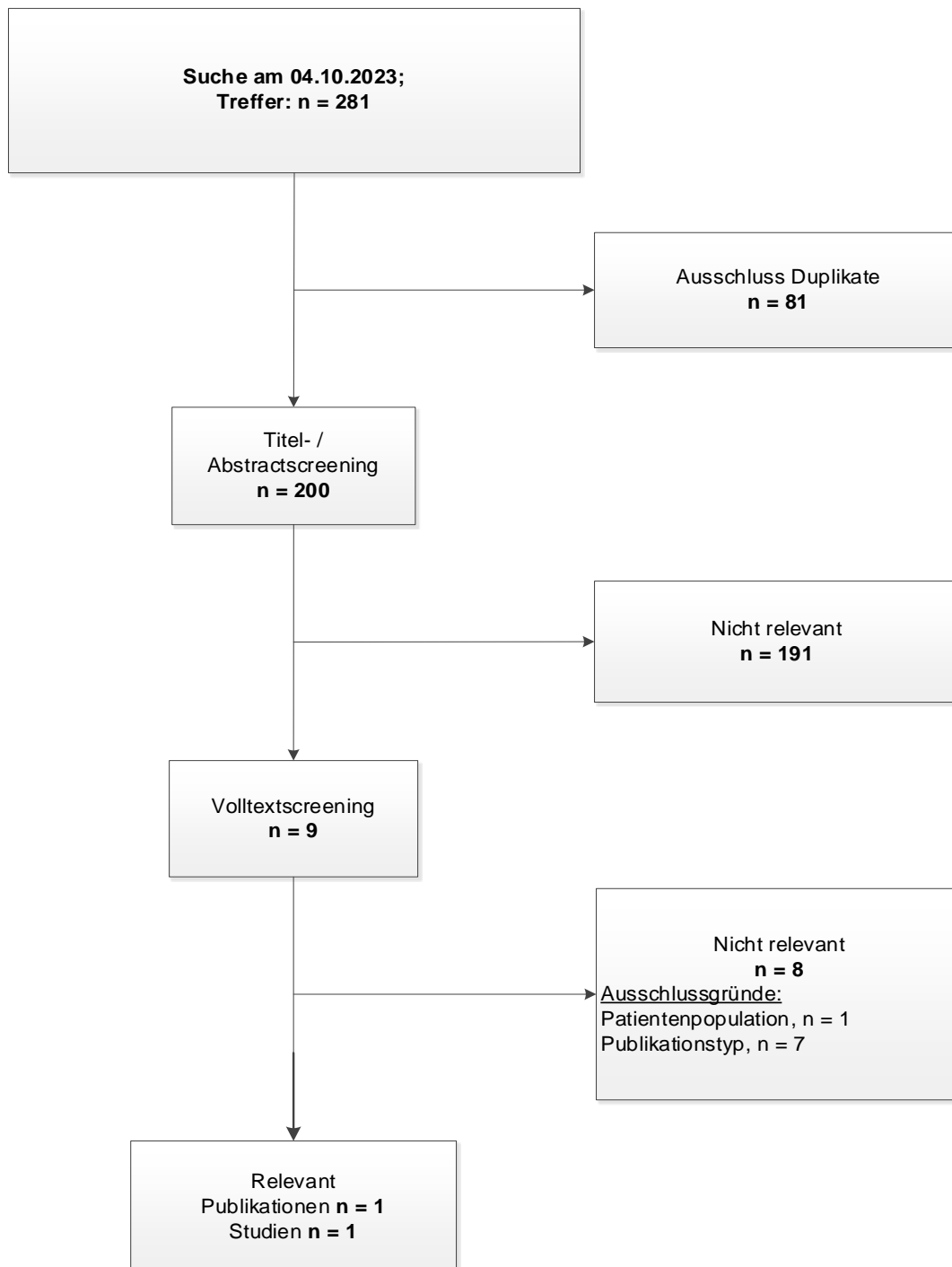


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
POLARIX	ClinicalTrials.gov: NCT03274492 (34)	ja	ja	laufend
	EU-CTR: 2017-002023-21 (35)			
	WHO ICTRP: NCT03274492 (34)			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCT mit Polatuzumab Vedotin wurde am 04.10.2023 in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche wurde eine relevante RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.

Über die Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der EMA sowie im AMIS (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) fanden sich darüber hinaus keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information aus der Tabelle 4-7 ist der 04.10.2023 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Internetseite des G-BA wurde am 04.10.2023 zu Polatuzumab Vedotin durchsucht. Es wurden keine Treffer gefunden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
POLARIX	ja	ja	nein	ja (36–38)	ja (34, 35)	ja (39)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – POLARIX

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
POLARIX	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit 1L DLBCL	Pola-R-CHP (n=500) R-CHOP (n=500)	<p><u>Behandlung:</u> 6 Zyklen Pola-R-CHP oder R-CHOP gefolgt von jeweils 2 Zyklen Rituximab im Abstand von jeweils 21 Tagen</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> Mindestens 3 Jahre Follow-Up ab der Abschlussvisite</p> <p><u>Ende der Studie:</u> Zeitpunkt, an dem jeder Patient entweder das Follow-Up beendet oder die Studie abgebrochen hat, voraussichtlich 65 Monate nach Einschluss des ersten Patienten (Studie ist aktuell fortlaufend)</p> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 15. Juni 2022 (CSR für finale OS-Analyse) • 28. Juni 2021 (Primärer CSR) 	<p>Ort Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Österreich, Polen, Russland Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA</p> <p>Zeitraum <u>Einschluss des ersten Patienten:</u> 15. November 2017</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben <p><u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Ereignisfreies Überleben • Komplette Remission • Krankheitsfreies Überleben • Symptomatik • Lebensqualität • Verträglichkeit
<p>Abkürzungen: 1L: Erstlinientherapie; CSR: Studienbericht; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – POLARIX

Studie	Pola+R-CHP	R-CHOP	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
POLARIX	<p>Zyklen 1–6 <u>Tag 1</u> Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) i.v. Rituximab (375 mg/m²) i.v. Cyclophosphamid (750 mg/m²) i.v. Doxorubicin (50 mg/m²) i.v. Vincristin Placebo i.v.</p> <p><u>Tag 1–5</u> Prednison (100 mg/Tag) oral</p> <p>Zyklen 7 und 8 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m²) i.v.</p>	<p>Zyklen 1–6 <u>Tag 1</u> Polatuzumab Vedotin Placebo i.v. Rituximab (375 mg/m²) i.v. Cyclophosphamid (750 mg/m²) i.v. Doxorubicin (50 mg/m²) i.v. Vincristin (1,4 mg/m²) i.v.</p> <p><u>Tag 1–5</u> Prednison (100 mg/Tag) oral</p> <p>Zyklen 7 und 8 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m²) i.v.</p>	<p>Prämedikation vor Antikörpergabe: Paracetamol und Antihistaminikum vor allen Polatuzumab Vedotin-Infusionen empfohlen. Bei Patienten, welche eine infusionsbedingte Reaktion (IRR, Infusion related reaction) beim ersten Zyklus ohne Prämedikation entwickelt haben, ist die oben beschriebene Prämedikation vor allen weiteren Gaben verpflichtend.</p>
Abkürzungen: i.v.: intravenös; IRR: Infusionsbedingte Reaktion; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – POLARIX

Studie	POLARIX	
	Pola+R-CHP	R-CHOP
Gruppe		
N (%)	500	500
Alter in Jahren Median (min-max)	65,0 (19–80)	65,0 (19–80)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	268 (53,6)	270 (54,0)
Weiblich	232 (46,4)	230 (46,0)
Geografische Region [n (%)]		
Westeuropa/USA/Kanada/Australien	302 (60,4)	301 (60,2)
Asien	141 (28,2)	140 (28,0)
Rest der Welt	57 (11,4)	59 (11,8)
Ethnie [n (%)]		
Kaukasisch	235 (47,0)	236 (47,2)
Afro-amerikanisch	8 (1,6)	8 (1,6)
Asiatisch	145 (29,0)	145 (29,0)
Andere	7 (1,4)	11 (2,2)
Unbekannt	105 (21,0)	100 (20,0)
ECOG-PS zu Baseline [n (%)]		
0	197 (39,4)	195 (39,0)
1	222 (44,4)	221 (44,2)
2	81 (16,2)	82 (16,4)
Unbekannt	0 (0)	2 (0,4)
Cell of origin (COO) [n (%)]		
ABC	131 (26,2)	143 (28,6)
GCB	193 (38,6)	187 (37,4)
Nicht klassifiziert	53 (10,6)	60 (12,0)
Unbekannt	123 (24,6)	110 (22,0)
IPI (eCRF) [n (%)]		
1	1 (0,2)	0 (0)
2	187 (37,4)	187 (37,4)
3	199 (39,8)	186 (37,2)
4	87 (17,4)	102 (20,4)
5	26 (5,2)	25 (5,0)
Bulky Disease (eCRF) [n (%)]		
Vorhanden	211 (42,2)	218 (43,6)
Nicht vorhanden	289 (57,8)	282 (56,4)
Double-expressor lymphoma (DEL) [n (%)]		
DEL ja	150 (30,0)	163 (32,6)
DEL nein	253 (50,6)	244 (48,8)
Unbekannt	97 (19,4)	93 (18,6)
Double/Triple hit lymphoma (DH/TH) [n (%)]		
DH/TH ja	26 (5,2)	19 (3,8)
DH/TH nein	341 (68,2)	351 (70,2)
Unbekannt	133 (26,6)	130 (26,0)
Abkürzungen: COO: Cell of origin; DEL: Double-expressor lymphoma; DH/TH: Double/Triple hit lymphoma; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; IPI: Internationaler Prognostischer Index; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; Quelle: Anhang 4G		

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

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

Die Studie POLARIX ist eine laufende, multizentrische und doppelblinde Phase III-Studie mit Polatuzumab Vedotin plus R-CHP (Pola+R-CHP) bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL.

Die Studie umfasst insgesamt 1 000 Patienten (34) und zwei Kohorten: eine globale Kohorte und für die Zulassung in China eine Erweiterungskohorte. Zunächst erfolgte die Rekrutierung von geplant 875 Patienten in die globale Kohorte (einschließlich China). Nach Abschluss der Rekrutierung in die globale Kohorte wurde die Rekrutierung in China fortgesetzt, bis die globale Kohorte und die chinesische Erweiterungskohorte zusammen 150 chinesische Patienten umfassten.

Die Studienpopulation ist hinsichtlich der allgemeinen sowie auch krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

Fragestellung

Die Studie POLARIX untersucht, ob Pola+R-CHP bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL wirksamer ist als eine Behandlung mit R-CHOP.

Population

In POLARIX wurden Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL eingeschlossen, die 18–80 Jahre alt waren und zu Studienbeginn einen IPI-Wert von 2–5 aufwiesen. Die Patienten in POLARIX wiesen einen ECOG-PS von 0, 1 oder 2 auf. Desweiteren wurden für eine homogene Patientenpopulation Patienten mit histologischer Transformation eines folliculären Lymphoms Grad 3b in ein aggressives B- Zellymphom nicht in der Studienpopulation abgebildet.

Intervention

In POLARIX erhielten die Patienten im Verumarm Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin-Placebo und Prednison für sechs Zyklen, gefolgt von zwei Zyklen Rituximab jeweils im Abstand von 21 Tagen (siehe Tabelle 4-11). Die mediane Behandlungsdauer mit Pola+R-CHP liegt bei 4,9 Monaten (siehe Tabelle 4-13).

Vergleichstherapie

In POLARIX erhielten die Patienten im Kontrollarm Polatuzumab Vedotin-Placebo, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison für sechs Zyklen, gefolgt von zwei Zyklen Rituximab jeweils im Abstand von 21 Tagen (siehe Tabelle 4-11). Die mediane Behandlungsdauer mit R-CHOP liegt bei 4,9 Monaten (siehe Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Mediane Behandlungsdauer – POLARIX

Studie	POLARIX	
	Pola+R-CHP	R-CHOP
Gruppe		
N ^a	495	498
Mediane Behandlungsdauer	4,9 Monate	4,9 Monate
Mediane Anzahl Zyklen	8	8

a: Die Werte beziehen sich auf die Safety-Population (siehe 4.2.5.2).
 Abkürzungen: Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
 Quelle: Anhang 4G

Endpunkte

Der primäre Endpunkt von POLARIX ist das durch den Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival). Weitere relevante Endpunkte sind Gesamtüberleben (OS, overall survival), komplette Remission (CR, complete remission), krankheitsfreies Überleben (DFS, disease free survival), ereignisfreies Überleben (EFS, event free survival), Symptomatik, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und Lebensqualität werden die Zeitpunkte Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende betrachtet. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation ist es sinnvoll, die Therapiephase und die Follow-Up-Phase getrennt zu betrachten. Für die Betrachtung der Follow-Up-Phase ist der Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlungsende angemessen, da bis zu diesem Zeitpunkt die meisten Rezidive auftreten (15).

Datenerhebung

Die Studienvisiten fanden im Abstand von 21 Tagen statt. Das Ansprechen der Therapie wurde zum Ende der Behandlung oder früher bewertet, falls ein Patient die Therapie vor dem geplanten Behandlungsende abbrach. Die Nachbeobachtung erfolgte in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und für die nachfolgenden 3 Jahre alle 12 Monate. Nach 5 Jahren erfolgte eine Nachbeobachtung hinsichtlich Überleben und Initiierung einer NALT etwa alle 6 Monate bis zum Ende der Studie, der Rücknahme der Einwilligungserklärung oder des Todes. Nach Fortschreiten der Erkrankung wurden die Patienten hinsichtlich des Überlebens, unerwünschter Ereignisse und der Initiierung einer NALT nachbeobachtet. CT und PET-CT-Untersuchungen mussten gemäß Protokoll zum Screening und zur End-of-Treatment-Visite 6–88 Wochen nach dem letzten Zyklus durchgeführt werden. Die Zwischenbewertung nach Zyklus 4 sollte ebenso

ein PET-CT und CT umfassen. Falls dies aufgrund lokaler Vorgaben nicht möglich sein sollte, so konnte auch ein PET-CT (bevorzugt) oder ein CT erfolgen. Während der Follow-Up-Periode wurden bei jedem Patienten ohne Rezidiv oder Tod in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und für die nachfolgenden 3 Jahre alle 12 Monate CT-Untersuchungen (jeweils mit Kontrastmittel) durchgeführt. Alternativ konnte im Ermessen des Prüfarztes zur Verlaufsbeurteilung auch ein PET-CT-Scan angeordnet werden. Unabhängig von den beschriebenen Follow-Up-Untersuchungen bedurfte es im Falle eines durch den Prüfarzt vermuteten Rezidivs einer vollständigen Tumorbewertung. Das Studienende ist als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens drei Jahre nachbeobachtet wurden oder aus der Studie ausgeschieden sind.

Datenschnitte

Der CSR für die finale OS-Analyse basiert auf dem Datenschnitt vom 15. Juni 2022. Dieser präspezifizierte Datenschnitt erfolgte 36 Monate nach Einschluss des letzten Patienten in die globale Kohorte. Auf diesem Datenschnitt basieren die Aussagen zum Zusatznutzen. Zusätzlich fanden folgende Datenschnitte statt:

- Datenschnitt vom 25. Februar 2022: Eine nicht präspezifizierte und nicht behördlich geforderte Interim-Analyse für OS fand am 25. Februar 2022 statt (40).
- Datenschnitt vom 28. Juni 2021: Dieser Datenschnitt bildet die Grundlage für die Erstellung des primären Studienberichtes. Dieser Datenschnitt erfolgte, nachdem beide im Protokoll präspezifizierten Bedingungen (Eintreten von etwa 228 PFS-Ereignissen und mindestens 24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten in die globale Studie) erfüllt waren. Dieser Datenschnitt stellt die primäre Analyse dar.

Die Randomisierung des ersten Patienten erfolgte am 15. November 2017, die des letzten Patienten am 15. Dezember 2020.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie POLARIX sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Patienten in POLARIX waren zu einem etwas höheren Anteil männlichen Geschlechts (Pola+R-CHP: 53,6 %; R-CHOP: 54 %). Auch in den deutschen Leitlinien wird von einer leichten Prädominanz bei Männern berichtet (2). Das mediane Alter der Studienpopulation liegt bei 65 Jahren und entspricht damit den Angabe der Literatur für den deutschen Versorgungskontext (2). Über 60 % der Studienpatienten stammten aus Ländern mit überwiegend kaukasischer Bevölkerung. Damit ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Markt auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studie verblindet war und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	ja	ja	ja	ja
POLARIX	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben 	<ul style="list-style-type: none"> • Scheitern des kurativen Therapieansatzes • Rezidive • Progressionsfreies Überleben • EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) • FACT/GOG-NTX • EQ-5D VAS 	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) • FACT-LymS 	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Verträglichkeit • Spezifische Verträglichkeit
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACTGOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale</p>				

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund jedweder Ursache.</p> <p><u>Analyse</u>: Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse des OS werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurden die präspezifizierten Randomisierungsfaktoren, IPI, Bulky Disease und geografische Region genutzt.</p> <p><u>Zensierung</u>: Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert und keine Post-Baseline-Überlebensinformation vorliegt, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation</u>: Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt</u>: 15. Juni 2022</p>
Abkürzungen: IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: intention to treat; OS: Gesamtüberleben	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes OS ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Die Studie wurde verblindet durchgeführt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

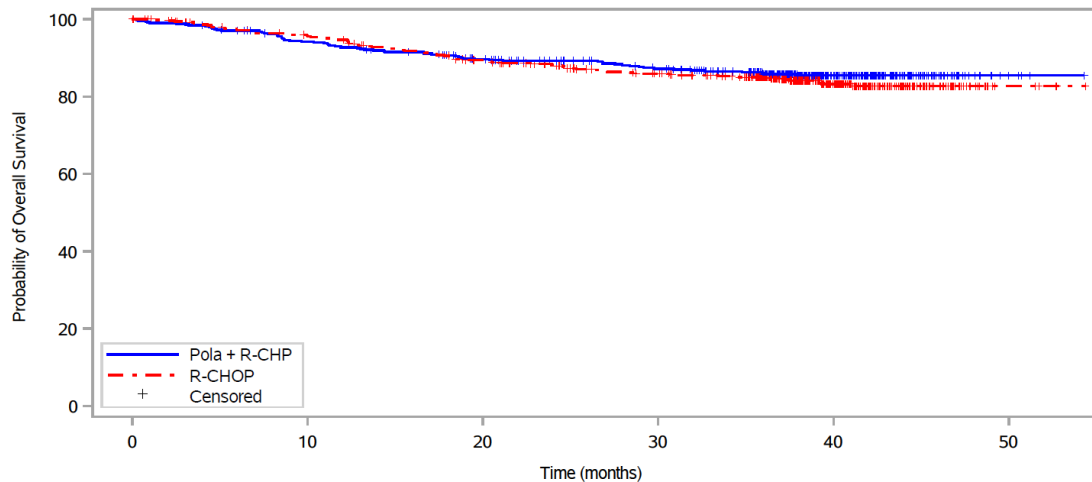
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus POLARIX

Gesamtüberleben						
Datenschnitt 15. Juni 2022; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP		
Gesamtüberleben	69/500 (13,8)	77/500 (15,4)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,88 [0,64; 1,22]	0,4502

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola: Polatumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab
Quelle: siehe Anhang 4-G

POPULATION: Global and China Extension Population, Intent-To-Treat Population
 ENDPOINT: Overall Survival
 STUDY: GO39942



Patients at risk																			
Pola + R-CHP	500	492	481	463	455	447	438	420	408	396	387	369	338	218	129	53	13	2	1
R-CHOP	500	487	473	466	458	442	433	413	401	383	376	363	329	205	124	53	18	7	1
Patients censored																			
Pola + R-CHP	0	2	4	9	9	11	16	28	39	48	51	66	95	213	302	378	418	429	430
R-CHOP	0	9	13	15	16	21	21	32	42	53	57	68	100	221	299	370	405	416	422

Pola = Polatuzumab Vedotin.
 Clinical cut-off: 15JUN2022

Program: ..al_studies/ROS541077/CDPT7884/GO39942\data_analysis/ACE_BASE/prod/program/q_km.sas
 Output: ..O39942\data_analysis/ACE_FINAL_OS/prod/output/q_km_OS_IT_POOLED_15JUN2022_39942.pdf
 10FEB2023 11:43

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus POLARIX

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 15. Juni 2022 traten unter Pola+R-CHP 69 Todesfälle im Vergleich zu 77 Todesfällen unter R-CHOP auf. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die Überlebensraten liegen in beiden Behandlungsarmen mit 86 % (Pola+R-CHP) und 85 % (R-CHOP) auf sehr hohem Niveau.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.1 Scheitern des kurativen Therapieansatzes – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von ereignisfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird durch zwei Operationalisierungen abgebildet: (1) das wirksamkeitsorientierte ereignisfreie Überleben (EFS-EFF, Event free survival-efficacy) und (2) das am Behandlungsende orientierte ereignisfreie Überleben (Event free survival-end of treatment, EFS-EOT).</p> <p>Das EFS-EFF ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache, (3) Initiierung einer Folgetherapie aus Wirksamkeitsgründen, aber nicht wegen Progress oder Rezidiv, oder (4) Biopsie nach Behandlungsende, die eine positive Resterkrankung nachweist, unabhängig davon, ob eine NALT-Initiierung erfolgte oder nicht.</p> <p>Das EFS-EOT ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache, oder (3) Nicht-Erreichen einer kompletten Remission (CR) zum Behandlungsende, jeweils durch den Prüfarzt bewertet.</p> <p>Die Beurteilung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes erfolgt durch den Prüfarzt basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (10) und klinischen Untersuchungen.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse des ereignisfreien Überlebens werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurden die präspezifizierten Randomisierungsfaktoren, IPI, Bulky Disease und geografische Region genutzt.</p> <p><u>Zensierung (EFS-EFF, EFS-EOT):</u> Patienten die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der genannten Ereignisse erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, bei der der Patient progressionsfrei war. Wenn keine Post-Baseline-Tumorbewertung durchgeführt wurde oder alle Post-Baseline-Tumorbewertungen nicht bewertbar waren, wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen werden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 15. Juni 2022</p>
<p>Abkürzungen: CT: Computertomographie; EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben.; EFS-EOT: am Behandlungsende orientiertes ereignisfreies Überleben; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to treat; NALT: Neue anti-Lymphom-Behandlung; PET: Positronen-Emissions-Tomographie</p>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS-EFF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung der vier Komponenten (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod, (3) Initiierung einer neuen Anti-Lymphomtherapie und (4) positives Biopsieergebnis nach Behandlungsende erfolgte anhand von klar definierten, objektiven Kriterien. Der Prüfarzt war verblindet. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Nachfolgend werden für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit den beiden Operationalisierungen EFS-EFF und EFS-EOT die Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen und die Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus POLARIX

Scheitern des kurativen Therapieansatzes						
Datenschnitt 15. Juni 2022; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP		
EFS-EFF	139/500 (27,8)	167/500 (33,4)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,78 [0,62; 0,98]	0,0288
EFS-EOT	169/500 (33,8)	199/500 (39,8)	NE [NE; NE]	NE [41,2; NE]	0,80 [0,65 ; 0,98]	0,0301

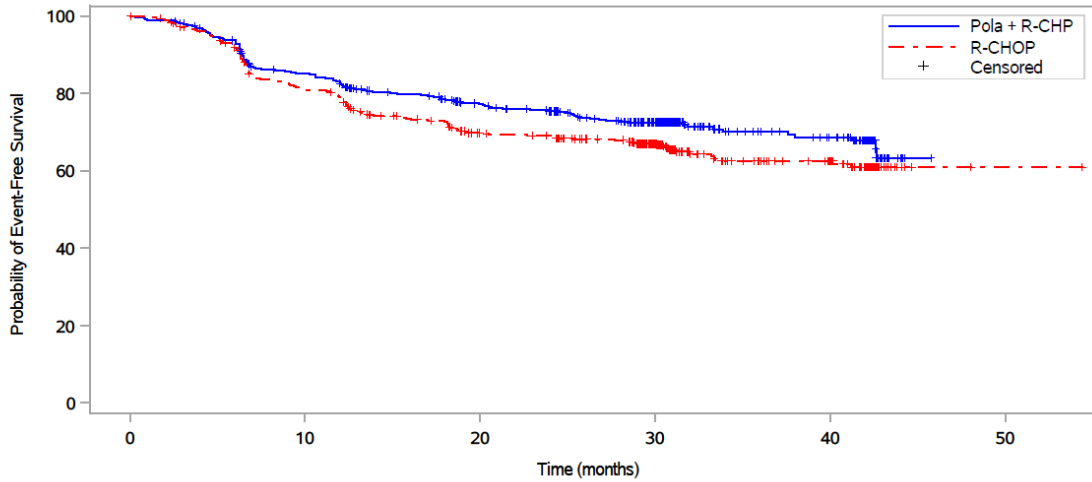
a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
 Abkürzungen: EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben.; EFS-EOT: am Behandlungsende orientiertes ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; Pola+R-CHP versus R-CHOP; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab
 Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-22: Ergebnisse für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus POLARIX - Ereigniszahlen

Scheitern des kurativen Therapieansatzes – deskriptive Darstellung der Ereigniszahlen		
Datenschnitt 15. Juni 2022; Time-to-Event-Analyse		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
	Pola+R-CHP	R-CHOP
EFS-EFF	139/500 (27,8)	167/500 (33,4)
Progression/Rezidiv	104/500 (20,8)	126/500 (25,2)
Tod	22/500 (4,4)	25/500 (5,0)
NALT aus Wirksamkeitsgründen	12/500 (2,4)	10/500 (2,0)
Positive Biopsie	1/500 (0,2)	6/500 (1,2)
EFS-EOT	169/500 (33,8)	199/500 (39,8)
Progression/Rezidiv	95/500 (19,0)	123/500 (24,6)
Tod	19/500 (3,8)	21/500 (4,2)
Keine komplette Remission zum Behandlungsende	55/500 (11,0)	55/500 (11,0)

Abkürzungen: EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben; EFS-EOT: Am Behandlungsende orientiertes ereignisfreies Überleben; NALT: Neue anti-Lymphom-Behandlung; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab
 Quelle: siehe Anhang 4-G

POPULATION: Global and China Extension Population, Intent-To-Treat Population
 ENDPOINT: Event-Free Survival (EFS - Efficacy, INV)
 STUDY: GO39942



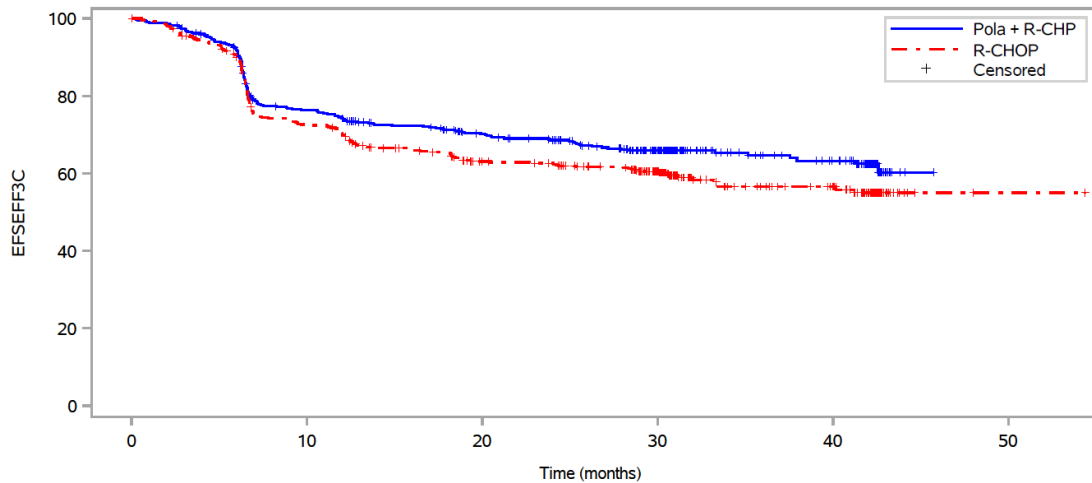
Patients at risk	500	485	459	411	395	371	359	339	329	303	247	115	101	96	66	1	NE	NE	NE
Pola + R-CHP	500	472	441	395	375	344	333	305	302	280	229	108	94	87	59	2	2	1	1
R-CHOP																			
Patients censored	0	6	10	19	20	32	37	47	53	70	123	253	265	268	297	360	NE	NE	NE
Pola + R-CHP	0	6	10	19	20	32	37	47	53	70	123	253	265	268	297	360	NE	NE	NE
R-CHOP	0	14	19	22	23	32	36	49	51	69	115	230	241	248	274	331	332	332	332

Pola = Polatuzumab Vedotin.
 Clinical cut-off: 15JUN2022

Program: .._at_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942\data_analysis/ACE_BASE/prod/program/g_km.sas
 Output: .._at_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942\data_analysis/ACE_FINAL_OS/prod/output/g_km_EFSEFF_IT_POOLED_15JUN2022_39942.pdf
 10FEB2023 12:08

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für das das Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS-EFF) aus POLARIX

POPULATION: Global and China Extension Population, Intent-To-Treat Population
 ENDPOINT: Event-Free Survival (EFS, Composite-INV)
 STUDY: GO39942



Patients at risk	500	481	451	369	356	337	327	309	301	278	226	107	95	90	62	1	NE	NE	NE
Pola + R-CHP	500	468	435	357	338	312	303	279	276	258	209	100	88	82	56	2	2	1	1
R-CHOP																			
Patients censored	0	6	9	17	18	28	33	42	47	62	111	230	240	243	270	330	NE	NE	NE
Pola + R-CHP	0	6	9	17	18	28	33	42	47	62	111	230	240	243	270	330	NE	NE	NE
R-CHOP	0	10	16	17	18	26	30	42	44	58	102	206	215	221	245	299	300	300	300

Pola = Polatuzumab Vedotin.
 Clinical cut-off: 15JUN2022

Program: .._at_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942\data_analysis/ACE_BASE/prod/program/g_km.sas
 Output: .._at_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942\data_analysis/ACE_FINAL_OS/prod/output/g_km_EFSEFF3c_IT_POOLED_15JUN2022_39942.pdf
 07JUL2023 8:01

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das das Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS-EOT) aus POLARIX

Die Behandlung von Erstlinienpatienten mit DLBCL erfolgt mit kurativer Intention. Im kurativen Setting ist das Scheitern der Primärtherapie das therapeutisch entscheidende Ereignis. Dieses Scheitern einer potentiell kurativen Primärtherapie stellt für einen Patienten eine schwere psychische und nachfolgend auch körperliche Belastung dar. Das Scheitern der Erstlinientherapie macht die Gabe von belastenden Folgetherapien notwendig und die Chance auf Heilung sinkt deutlich (9). Deshalb ist eine erfolgreiche Erstlinienbehandlung für Patienten von entscheidender Bedeutung.

Patienten ohne Ereignis anhand der Operationalisierung **EFS-EFF** haben kein Rezidiv, sind nicht verstorben, benötigen keine Folgetherapie und haben keine Resterkrankung. Alle Punkte sind patientenrelevant. Diese Operationalisierung berücksichtigt auch Fälle, in denen ein Erfolg oder ein Scheitern der Therapie nicht alleinig anhand des Therapieansprechens zum Behandlungsende ableitbar ist. Patienten mit einer formal dokumentierten PR zum Behandlungsende stellen eine heterogene Patientengruppe dar. Eine dokumentierte PR zum Behandlungsende bedeutet nicht zwangsläufig ein Scheitern der Therapie. Es kann sich um residuale Befunde handeln, welche sich im zeitlichen Verlauf nicht zwingend als aktive Lymphomerkkrankung herausstellen. Daher ist in solchen möglichen Fällen vielmehr die Initiierung einer neuen Anti-Lymphombehandlung das Signal für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Diese Operationalisierung bildet diese Verläufe versorgungsnah ab. Durch die Erfassung und Berücksichtigung dieser Ereignisse wird ein Scheitern des kurativen Heilversuchs differenziert abgebildet. Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP hinsichtlich EFS-EFF signifikant überlegen. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Scheiterns der kurativen Primärtherapie um 22 %.

Patienten ohne Ereignis anhand der Operationalisierung **EFS-EOT** haben kein Progress/Rezidiv, sind nicht verstorben, und haben zum Behandlungsende keine komplette Remission erreicht. Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP auch hinsichtlich EFS-EOT signifikant überlegen. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Scheiterns der kurativen Primärtherapie statistisch signifikant um 20 %.

Beide Operationalisierungen zeigen, dass durch Pola+R-CHP das Risiko, dass der kurative Therapieansatz scheitert, signifikant um ein Fünftel reduziert wird. Pola+R-CHP stellt deshalb einen großen Fortschritt in der Erstlinienbehandlung des DLBCL dar.

4.3.1.3.2.2 Rezidive – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von krankheitsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Der Endpunkt Rezidive wird durch das krankheitsfreie Überleben (DFS, Disease free survival) dargestellt. Das DFS wird über die beiden Operationalisierungen DFS-1stCR (krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission) und DFS-EOT (krankheitsfreie Überleben beginnend bei der Feststellung einer CR zum Behandlungsende) abgebildet.</p> <p>DFS-1stCR ist definiert als Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten CR bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jedweder Ursache.</p> <p>DFS-EOT ist definiert als Zeit von einer dokumentierten CR zum Behandlungsende bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes jedweder Ursache.</p> <p>Die Beurteilung der CR im Rahmen der antineoplastischen Therapie sowie des Rezidivs erfolgt durch den Prüfarzt basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (10).</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse zu Rezidiven werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Da es sich beim krankheitsfreien Überleben um einen kombinierten Endpunkt handelt, werden auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten Rezidiv und Tod dargestellt. Als ergänzende Analyse wird auch die DFS-Rezidivrate incl. und ohne Tod dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurden die präspezifizierten Randomisierungsfaktoren, IPI, Bulky Disease und geografische Region genutzt.</p> <p><u>Zensierung (DFS-1stCR, DFS-EOT):</u> Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts eine CR erreicht haben, aber kein Rezidiv erlitten haben oder noch am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, an dem der Patient krankheitsfrei war. Wenn keine Tumorbewertung seit dem erstmaligen Auftreten einer CR durchgeführt wurde, wird der Patient zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer CR zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen werden auf der Population aller Patienten durchgeführt, die eine CR erreicht haben.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 15. Juni 2022.</p>
<p>Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CT: Computertomographie; DFS-1stCR: Krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission; DFS-EOT: Krankheitsfreie Überleben beginnend bei der Feststellung einer CR zum Behandlungsende; EOT: Behandlungsende; IPI: Internationaler Prognostischer Index; PET: Positronen-Emissions-Tomographie</p>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung der Komponenten Tod und Rezidiv erfolgte anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien (37). Alle randomisierten Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Trotz des armübergreifend hohen Anteils an Patienten mit einer kompletten Remission kann eine relevante Verzerrung aufgrund der Definition der Analysepopulation nicht ausgeschlossen werden.

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

Die Analysepopulationen für die beiden Operationalisierungen DFS-1stCR und DFS-EOT basieren jeweils auf den Patienten, die eine CR erreicht haben. Deshalb werden in Tabelle 4-25 die Baseline-Charakteristika der beiden Analysepopulationen 24 beschrieben. Der Anteil an Patienten mit CR als bestes Ansprechen über den Krankheitsverlauf hinweg beträgt in beiden Behandlungsarmen über 80 % des Gesamtkollektives (Pola+R-CHP 87,4 % und R-CHOP 83,4 %). Der Anteil der Patienten mit CR zum Abschluss der Erstlinientherapie (CR-EOT) liegt in beiden Behandlungsarmen bei über 70 % (Pola+R-CHP 76,2 % und R-CHOP 72,8 %). In der Betrachtung der Patientencharakteristika der Patienten mit CR zeigt sich ein ausgeglichenes Bild der beiden Behandlungsarme in Bezug auf die generellen sowie krankheitsspezifischen Kriterien (siehe Tabelle 4-25). Damit stellt dieses Patientenkollektiv eine belastbare Grundlage für die Bewertung des Endpunktes Rezidiv, operationalisiert als krankheitsfreies Überleben ab erstmalig dokumentierter CR und krankheitsfreies Überleben beginnend mit der Feststellung einer CR zum Behandlungsende, dar.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Analysepopulationen (Patienten mit CR) für DFS-1stCR und DFS-EOT – POLARIX

Operationalisierung	DFS-1stCR		DFS-EOT	
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP
Gruppe				
n/N (%)	437/500 (87,4)	417/500 (83,4)	381/500 (76,2)	364/500 (72,8)
Alter in Jahren Median (min-max)	65,0 (19,0–80,0)	65,0 (19,0–80,0)	65 (22,0–80,0)	65 (19,0–80,0)
Geschlecht [n (%)]				
Männlich	231 (52,9)	216 (51,8)	203 (53,3)	180 (49,5)
Weiblich	206 (47,1)	201 (48,2)	178 (46,7)	184 (50,5)
Geografische Region [n (%)]				
Westeuropa/USA/Kanada/Australien	259 (59,3)	252 (60,4)	229 (60,1)	221 (60,7)
Asien	128 (29,3)	116 (27,8)	114 (29,9)	101 (27,7)
Rest der Welt	50 (11,4)	49 (11,8)	38 (10,0)	42 (11,5)
Ethnie [n (%)]				
Kaukasisch	197 (45,1)	195 (46,8)	167 (43,8)	168 (46,2)
Afro-amerikanisch	8 (1,8)	5 (1,2)	8 (2,1)	4 (1,1)
Asiatisch	132 (30,2)	121 (29,0)	118 (31,0)	105 (28,8)
Andere	6 (1,3)	8 (1,9)	3 (0,8)	8 (2,1)
Unbekannt	94 (21,5)	88 (21,1)	85 (22,3)	79 (21,7)
ECOG-PS zu Baseline [n (%)]				
0	174 (39,8)	163 (39,1)	152 (39,9)	146 (40,1)
1	195 (44,6)	191 (45,8)	170 (44,6)	161 (44,2)
2	68 (15,6)	61 (14,6)	59 (15,5)	55 (15,1)
Unbekannt	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)	2 (0,5)
Cell of origin (COO) [n (%)]				
ABC	124 (28,4)	126 (30,2)	115 (30,2)	112 (30,8)
GCB	167 (38,2)	151 (36,2)	136 (35,7)	134 (36,8)
Nicht klassifiziert	44 (10,1)	52 (12,5)	41 (10,8)	46 (12,6)
Unbekannt	102 (23,3)	88 (21,1)	89 (23,4)	72 (19,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Operationalisierung	DFS-1stCR		DFS-EOT	
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP
Gruppe				
n/N (%)	437/500 (87,4)	417/500 (83,4)	381/500 (76,2)	364/500 (72,8)
IPI (eCRF) [n (%)]				
1	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
2	163 (37,3)	168 (40,3)	147 (38,6)	147 (40,4)
3	181 (41,4)	154 (36,9)	156 (40,9)	130 (35,7)
4	72 (16,5)	80 (19,2)	61 (16,0)	73 (20,1)
5	20 (4,6)	15 (3,6)	16 (4,2)	14 (3,8)
Bulky Disease (eCRF) [n (%)]				
Vorhanden	173 (39,6)	164 (39,3)	144 (37,8)	134 (36,8)
Nicht vorhanden	264 (60,4)	253 (60,7)	237 (62,2)	230 (63,2)
Double-expressor lymphoma (DEL) [n (%)]				
DEL ja	127 (29,1)	137 (32,9)	114 (29,9)	123 (33,8)
DEL nein	227 (51,9)	203 (48,7)	195 (51,2)	179 (49,2)
Unbekannt	83 (19,0)	77 (18,5)	72 (18,9)	62 (17,0)
Double/Triple hit lymphoma (DH/TH) [n (%)]				
DH/TH ja	21 (4,8)	18 (4,3)	18 (4,7)	16 (4,4)
DH/TH nein	301 (68,9)	298 (71,5)	261 (68,5)	263 (72,3)
Unbekannt	115 (26,3)	101 (24,2)	102 (26,8)	85 (23,4)
Abkürzungen: COO: Cell of origin; CR: Komplette Remission; CT: Computertomographie; DEL: Double-expressor lymphoma; DFS-1stCR: Krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission; DFS-EOT: Krankheitsfreie Überleben beginnend bei der Feststellung einer CR zum Behandlungsende; DH/TH: Double/Triple hit lymphoma; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; IPI: Internationaler Prognostischer Index; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab				
Quelle: siehe Anhang 4G				

Nachfolgend werden für den Endpunkt Rezidive mit den beiden Operationalisierungen DFS-1stCR und DFS-EOT die Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen, die Kaplan-Meier-Kurven und ergänzend die Ergebnisse der Ereignisraten-Analysen dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Rezidive aus POLARIX

Krankheitsfreies Überleben						
Datenschnitt 15. Juni 2022; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP		
DFS-1stCR	84/437 (19,2)	103/417 (24,7)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,73 [0,54; 0,97]	0,0304
Zeit bis Rezidiv ^b	71/437 (16,2)	85/417 (20,4)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,75 [0,54; 1,02]	0,0693
Zeit bis Tod ^c	13/437 (3,0)	18/417 (4,3)	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]	0,64 [0,31; 1,31]	0,2145
DFS-EOT	57/381 (15,0)	75/364 (20,6)	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]	0,67 [0,48; 0,95]	0,0255
Zeit bis Rezidiv ^d	50/381 (13,1)	63/364 (17,3)	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]	0,70 [0,48; 1,02]	0,0629
Zeit bis Tod ^e	7/381 (1,8)	12/364 (3,3)	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]	0,53 [0,21; 1,35]	0,1768

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.

b: Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten CR bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS-1stCR, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert)

c: Zeit vom erstmaligen Auftreten einer dokumentierten CR bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS-1stCR - alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv; Zensierung von Todesfällen mit vorherigem Rezidiv)

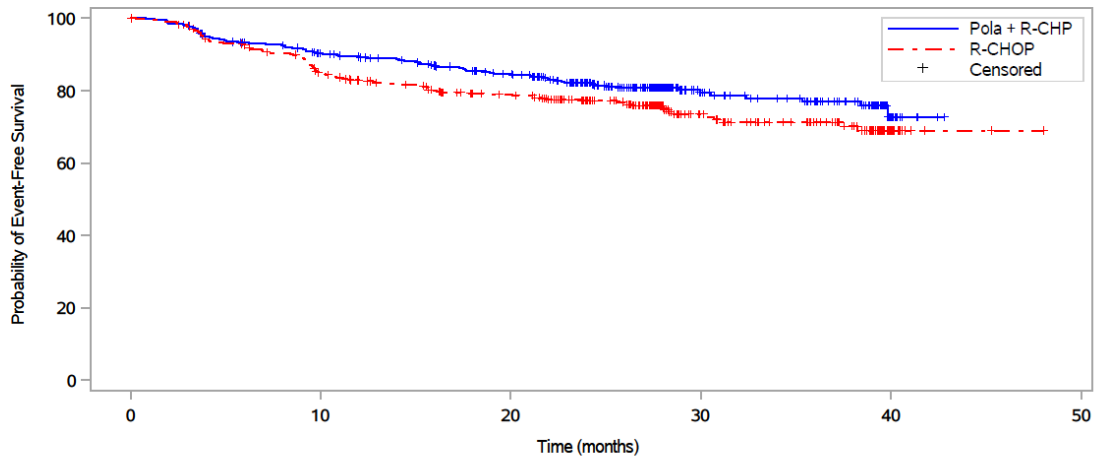
d: Zeit von einer dokumentierten CR zum Behandlungsende bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS-EOT, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert)

e: Zeit von einer dokumentierten CR zum Behandlungsende bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS-EOT - alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv; Zensierung von Todesfällen mit vorherigem Rezidiv)

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; DFS-1stCR: Krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission; DFS-EOT: Krankheitsfreie Überleben beginnend bei der Feststellung einer CR zum Behandlungsende; DH/TH: Double/Triple hit lymphoma; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab

Quelle: siehe Anhang 4-G

POPULATION: Global and China Extension Population, Intent-To-Treat Population, Complete Response Population (with CR, Composite-INV)
ENDPOINT: Disease-Free Survival (DFS from first CR(Composite-INV))
STUDY: GO39942



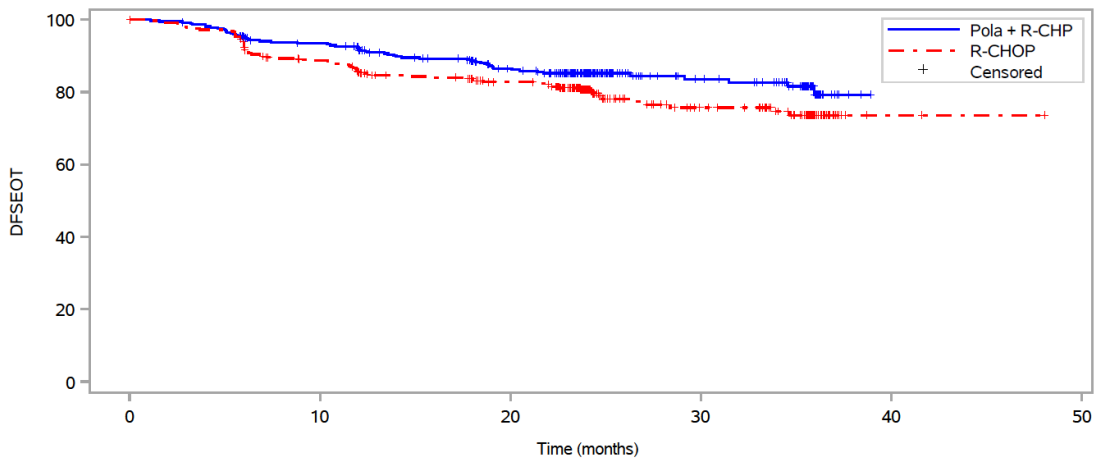
Patients at risk																			
Pola + R-CHP	437	423	391	383	364	353	331	313	271	217	109	94	83	58	2	NE	NE		
R-CHOP	417	400	376	357	321	311	288	282	245	208	101	86	75	51	2	2	2	NE	NE
Patients censored																			
Pola + R-CHP	0	5	17	19	28	34	45	59	93	143	249	262	272	296	351	NE	NE		
R-CHOP	0	8	12	16	27	32	46	50	82	115	218	230	241	263	312	312	313		

Pola = Polatuzumab Vedotin.
 Clinical cut-off: 15JUN2022

Program: ..al_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942/data_analysis/ACE_BASE/prod/program/g_km.sas
 Output: ..a_analysis/ACE_FINAL_OS/prod/output/g_km_DFS_CR_IT_POOLED_15JUN2022_39942.pdf
 10FEB2023 11:53

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für DFS-1stCR aus POLARIX

POPULATION: Global and China Extension Population, Intent-To-Treat Population, Patients with CR at EoT (Composite-INV assessments)
ENDPOINT: Disease-Free Survival (DFS from CR(Composite-INV) at EOT)
STUDY: GO39942



Patients at risk																			
Pola + R-CHP	381	368	350	336	327	308	295	275	192	102	94	88	33	NE	NE	NE	NE		
R-CHOP	364	349	332	307	291	277	268	257	171	95	84	81	29	2	1	1	1	1	
Patients censored																			
Pola + R-CHP	0	10	14	21	26	35	45	56	137	226	233	238	291	NE	NE	NE	NE		
R-CHOP	0	7	10	18	22	32	39	47	127	197	207	210	260	287	288	288	288		

Pola = Polatuzumab Vedotin.
 Clinical cut-off: 15JUN2022

Program: ..al_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942/data_analysis/ACE_BASE/prod/program/g_km.sas
 Output: ..a_analysis/ACE_FINAL_OS/prod/output/g_km_DFSEOT_CREAT_IT_POOLED_15JUN2022_39942.pdf
 11OCT2023 8:18

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für DFS-EOT aus POLARIX

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Rezidivrate aus POLARIX

Rezidivrate						
Datenschnitt 28. Juni 2021; Ereignisraten-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^b
	Pola+R-CHP	R-CHOP				
DFS-1stCR	84/437 (19,2)	103/417 (24,7)	-0,054 [-0,108; 0,000]	0,72 [0,52; 1,00]	0,76 [0,59; 0,98]	0,0466
DFS-1stCR Rate Rezidiv	71/437 (16,2)	85/417 (20,4)	-0,042 [-0,093; 0,009]	0,75 [0,53; 1,07]	0,78 [0,59; 1,04]	0,1143
DFS-1stCR Rate Tod	13/437 (3,0)	18/417 (4,3)	NE [NE; NE]	0,66 [0,32; 1,37]	0,70 [0,35; 1,40]	0,2600
DFS-EOT	57/381 (15,0)	75/364 (20,6)	-0,056 [-0,110; -0,002]	0,67 [0,46; 0,98]	0,72 [0,53; 0,98]	0,0408
DFS-EOT Rate Rezidiv	50/381 (13,1)	63/364 (17,3)	-0,047 [-0,099; 0,005]	0,72 [0,48; 1,07]	0,75 [0,53; 1,05]	0,1037
DFS-EOT Rate Tod	7/381 (1,8)	12/364 (3,3)	NE [NE; NE]	0,55 [0,21; 1,43]	NE [NE; NE]	NE

a: Das KI des Effektschätzers liegt vollständig unterhalb der 1 (Nulleffekt). Dies wird zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen.

b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplette Remission; DFS-1stCR: Krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission; DFS-EOT: Krankheitsfreie Überleben beginnend bei der Feststellung einer CR zum Behandlungsende; DH/TH: Double/Triple hit lymphoma; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola: Polatumumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko

Quelle: siehe Anhang 4-G

Das Erreichen einer CR ist notwendig, aber nicht hinreichend für die Bewertung des langfristigen Therapieerfolges. Vielmehr ist das Verbleiben in Krankheitsfreiheit, d. h. die Zeit ab Feststellung einer CR bis zum Rezidiv oder Tod, der relevante Ausdruck des Therapieerfolges. Rezidive zu verhindern bedeutet für Patienten die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung.

Die Operationalisierung **DFS-1stCR** umfasst die Zeit ab der erstmaligen Dokumentation einer CR bis zum Rezidiv oder Tod. Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP bei der Verhinderung des Auftretens von Rezidiven signifikant überlegen. Pola+R-CHP reduziert das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, um 27 %. Auch bei der Analyse der Rezidivraten ist Pola+R-CHP dem bisherigen Standard R-CHOP signifikant überlegen.

Die Operationalisierung **DFS-EOT** umfasst die Zeit ab einer CR zum Behandlungsende bis zum Rezidiv oder Tod. Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP bei der Verhinderung des Auftretens von Rezidiven signifikant überlegen. Pola+R-CHP reduziert das Risiko ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben um 33 %. Auch bei der Analyse der Rezidivraten ist Pola+R-CHP dem bisherigen Standard R-CHOP signifikant überlegen.

Beide Operationalisierungen zeigen, dass durch Pola+R-CHP das Risiko, dass bei Patienten nach Erreichen einer kompletten Remission, Rezidive oder der Tod auftreten, um ein Drittel reduziert wird. Dies bedeutet, dass Patienten mit Pola+R-CHP eine deutlich höhere Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung haben.

4.3.1.3.2.3 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS, Progression free survival) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgt durch den Prüfarzt basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (10).</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse des PFS werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Zudem werden noch Analysen zu den Einzelkomponenten des Endpunktes dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurden die präspezifizierten Randomisierungsfaktoren IPI, Bulky Disease und geografische Region genutzt.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der genannten Ereignisse erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, bei dem der Patient progressionsfrei war. Wenn keine Post-Baseline-Tumorbewertung durchgeführt wurde oder alle Post-Baseline-Tumorbewertungen nicht bewertbar waren, wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 15. Juni 2022</p>
Abkürzungen: CT: Computertomographie; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention to treat; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung der Komponenten Tod und Progression erfolgte anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien (37). Der Prüfarzt war verblindet. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

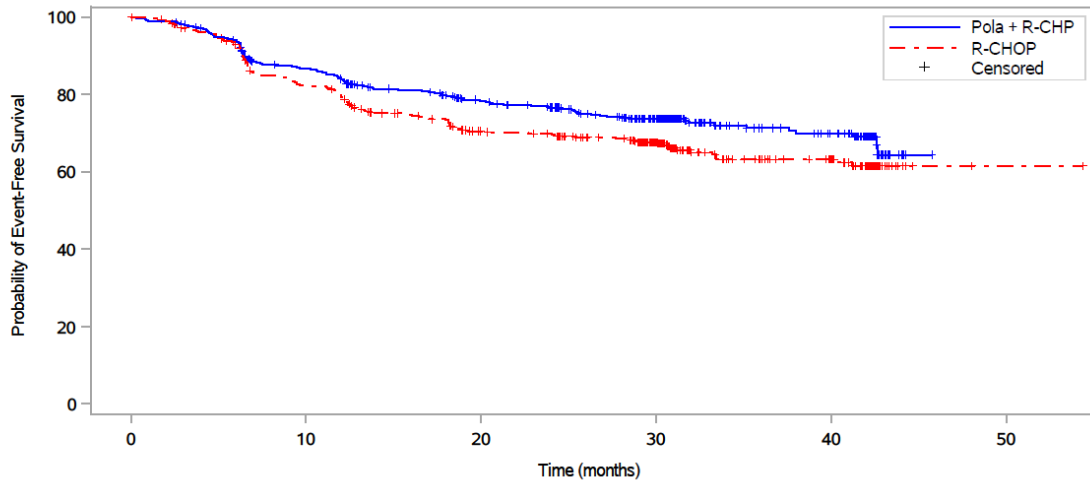
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus POLARIX

Progressionsfreies Überleben						
Datenschnitt 15. Juni 2022; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
	Pola+R-CHP	R-CHOP	Pola+R-CHP	R-CHOP		
Progressionsfreies Überleben	133/500 (26,6)	163/500 (32,6)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,76 [0,60; 0,95]	0,0176
Zeit bis Progress/Rezidiv	110/500 (22,0)	138/500 (27,6)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,74 [0,57; 0,95]	0,0181
Zeit bis Tod	23/500 (4,6)	25/500 (5,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,86 [0,49; 1,52]	0,6031

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola: Polatumumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab
Quelle: siehe Anhang 4-G

POPULATION: Global and China Extension Population, Intent-To-Treat Population
 ENDPOINT: Progression-Free Survival (PFS - INV)
 STUDY: GO39942



	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Patients at risk																	
Pola + R-CHP	500	485	461	418	401	376	364	344	334	308	251	117	103	98	66	1	NE
R-CHOP	500	471	444	399	378	347	335	307	304	282	231	108	94	87	59	2	NE
Patients censored																	
Pola + R-CHP	0	6	10	20	21	33	38	48	54	71	125	257	269	272	303	366	NE
R-CHOP	0	15	21	24	25	34	38	51	53	71	117	234	245	252	278	335	336

Pola = Polatuzumab Vedotin.
 Clinical cut-off: 15JUN2022

Program: ..al_studies/RO5541077/CDPT7884/GO39942/data_analysis/ACE_BASE/prod/program/q_km.sas
 Output: ..39942\data_analysis/ACE_FINAL_OS/prod/output/q_km_PFS_IT_POOLED_15JUN2022_39942.pdf
 10FEB2023 11:38

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus POLARIX

Das progressionsfreie Überleben ist ein etablierter, patientenrelevanter Endpunkt, der die für den Patienten im Krankheitsverlauf wichtigen Ereignisse Progression, Rezidiv und Tod berücksichtigt.

Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP beim progressionsfreien Überleben signifikant überlegen. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko, einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, um 24 %.

In der Therapie des DLBCL bedeutet das Erleiden eines Progresses oder eines Rezidivs für die Patienten den sofortigen Beginn einer neuen Therapie. Die Ergebnisse zeigen, dass weniger Patienten unter Pola+R-CHP einen Progress oder ein Rezidiv erleiden. Dieser Vorteil von Pola+R-CHP impliziert somit eine Verringerung der Anzahl an Patienten mit Folgetherapien und somit auch eine geringere Therapiebelastung für Patienten im weiteren Krankheitsverlauf. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 15. Juni 2022 haben 25,6 % der Patienten im Pola+R-CHP-Arm mindestens eine Folgetherapie erhalten, wohingegen 29,8 % der Patienten im R-CHOP Arm mindestens eine weitere Anti-Lymphomtherapie benötigten (Anhang 4-G).

4.3.1.3.2.4 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 14 Skalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) und fünf Single-Item Skalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC QLQ-Scoring Manual zugeordnet (21). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0–100 Punkten. Bei den Symptomskalen repräsentieren hohe Punktskalen eine hohe Symptombelastung des Patienten.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde in Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, bei Behandlungsende sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden. Die Ergebnisse der Symptomskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der ITT-Population, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 15. Juni 2022.</p>
<p><u>Abkürzungen:</u> EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat</p>	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-33: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Rücklaufquoten aus POLARIX

Zeitpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote ^a n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote ^a n/N (%)
Baseline	500	470/500 (94,0)	500	464/500 (92,8)
Behandlungsende	469	443/469 (94,5)	458	418/458 (91,3)
24 Monate nach Behandlungsende	318	286/318 (89,9)	284	250/284 (88,0)

a: Die Rücklaufquote bezieht sich jeweils auf die geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 hinweg.
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab
Quelle: siehe Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 80 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus POLARIX

EORTC QLQ-Q30 (Symptomskalen)						
Datenschnitt 15. Juni 2022; Responderanalyse (Verschlechterung um 10 Punkte)						
	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)		Statistische Analysen			
	Pola+R-CHP	R-CHOP	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert^b
Fatigue						
Behandlungsende	102/436 (23,4)	114/404 (28,2)	-0,052 [-0,110; 0,006]	0,78 [0,57; 1,07]	0,85 [0,67; 1,06]	0,1195
24 Monate nach Behandlungsende	55/275 (20,0)	48/242 (19,8)	-0,011 [-0,078; 0,055]	0,99 [0,64; 1,53]	1,01 [0,72; 1,42]	0,9491
Übelkeit und Erbrechen						
Behandlungsende	33/436 (7,6)	33/405 (8,1)	-0,001 [-0,034; 0,031]	0,93 [0,56; 1,55]	0,94 [0,60; 1,49]	0,7909
24 Monate nach Behandlungsende	17/275 (6,2)	8/242 (3,3)	NE [NE; NE]	1,84 [0,78; 4,36]	1,88 [0,83; 4,29]	0,1579
Schmerz						
Behandlungsende	89/437 (20,4)	77/407 (18,9)	0,011 [-0,042; 0,064]	1,10 [0,78; 1,55]	1,08 [0,82; 1,42]	0,5754
24 Monate nach Behandlungsende	52/276 (18,8)	26/242 (10,7)	0,079 [0,018; 0,140]	1,92 [1,16; 3,19]	1,80 [1,16; 2,79]	0,0107
Dyspnoe						
Behandlungsende	75/436 (17,2)	60/405 (14,8)	0,031 [-0,016; 0,079]	1,22 [-0,84; 1,77]	1,16 [0,85; 1,57]	0,2928
24 Monate nach Behandlungsende	39/275 (14,2)	44/241 (18,3)	-0,038 [-0,101; 0,026]	NE [NE; NE]	0,77 [0,52; 1,14]	0,1847
Appetitlosigkeit						
Behandlungsende	48/435 (11,0)	35/404 (8,7)	0,017 [-0,024; 0,059]	1,33 [0,84; 2,1]	1,3 [0,86; 1,96]	0,2230
24 Monate nach Behandlungsende	22/275 (8,0)	11/241 (4,6)	NE [NE ; NE]	1,70 [0,80; 3,59]	1,66 [0,83; 3,34]	0,1626
Schlaflosigkeit						
Behandlungsende	72/436 (16,5)	51/404 (12,6)	0,030 [-0,018; 0,078]	1,38 [0,94; 2,04]	1,31 [0,94; 1,83]	0,1018
24 Monate nach Behandlungsende	32/275 (11,6)	36/242 (14,9)	NE [NE; NE]	-0,034 [-0,094; 0,026]	0,78 [0,50; 1,22]	0,2039
Verstopfung						
Behandlungsende	46/431 (10,7)	27/397 (6,8)	0,038 [0,000; 0,076]	1,62 [0,99; 2,65]	1,57 [1,00; 2,47]	0,0551

24 Monate nach Behandlungsende	32/274 (11,7)	17/240 (7,1)	0,0480 [-0,001; 0,096]	1,68 [0,91; 3,10]	1,61 [0,92; 2,82]	0,0972
Diarrhoe						
Behandlungsende	48/429 (11,2)	42/403 (10,4)	0,012 [-0,030; 0,054]	1,08 [0,69; 1,67]	1,07 [0,72; 1,57]	0,7445
24 Monate nach Behandlungsende	27/272 (9,9)	29/239 (12,1)	-0,024 [-0,076; 0,028]	0,77 [0,44; 1,34]	0,84 [0,51; 1,37]	0,3499
a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen.						
b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.						
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola: Polatuzumab Vedotin; R -CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko						
Quelle: siehe Anhang 4-G						

Pola+R-CHP zeigt bei den Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe eine vergleichbare Lebensqualität, d. h. keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit R-CHOP.

Bei der Symptomskala Schmerz zeigt sich zum Zeitpunkt Behandlungsende kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich mit R-CHOP. 24 Monate nach Behandlungsende zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Pola+R-CHP-Arm 52 Patienten, R-CHOP-Arm 26 Patienten). Die berichteten Symptome stehen ohne zeitlichen Bezug zur Primärtherapie mit Pola+R-CHP. Damit kann von keinem kausalen Zusammenhang zur Primärtherapie ausgegangen werden.

Die Symptomskalen des onkologiespezifischen Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen, dass die Werte zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichbar sind.

4.3.1.3.2.5 FACT/GOG-NTX – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von FACT/GOG-NTX

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala. Die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala umfasst 11 Fragen zu behandlungsassoziierten neurologischen Veränderungen (sensorisch, akustisch, motorisch, Dysfunktionen). Dabei beurteilen die Patienten ihr Wohlbefinden auf der Basis einer fünfstufigen Skala von 0=„überhaupt nicht“ bis 4=„sehr viel“. Der Score der FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala nimmt Werte von 0 bis 44 Punkte an, wobei hohe Werte eine sehr starke Neuropathie implizieren (41).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die FACT/GOG-NTX Neurotoxizitäts-Subskala wurde an Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 4 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, Zyklus 6 Tag 1, Zyklus 7 Tag 1, Zyklus 8 Tag 1, bei Behandlungsende sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Kapitel 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse des FACT/GOG-NTX werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der ITT-Population, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 15.06.2022</p>
Abkürzungen: FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity; ITT: Intention to treat	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT/GOG-NTX in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-37: FACT/GOG-NTX – Rücklaufquoten aus POLARIX

FACT/GOG-NTX				
Datenschnitt 15. Juni 2022				
Zeitpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	500	471/500 (94,2)	500	466/500 (93,2)
Behandlungsende	449	433/449 (96,4)	434	417/434 (96,1)
24 Monate nach Behandlungsende	318	287/318 (90,3)	284	251/284 (88,4)

Abkürzungen: FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab
Quelle: siehe Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 80 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für FACT/GOG-NTX aus POLARIX

FACT/GOG-NTX						
Datenschnitt 15. Juni 2022; Responderanalyse (Verschlechterung um 7 Punkte bzw. 15 %)						
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)		Statistische Analysen			
			ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^b
	Pola+R-CHP	R-CHOP				
Behandlungsende	91/415 (21,9)	60/393 (15,3)	0,058 [0,007; 0,11]	1,57 [1,09; 2,26]	1,43 [1,07; 1,92]	0,0146
24 Monate nach Behandlungsende	44/272 (16,2)	37/237 (15,6)	-0,01 [-0,074; 0,054]	1,05 [0,65; 1,69]	1,07 [0,72; 1,60]	0,8476

a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen.

b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko

Quelle: siehe Anhang 4-G

Bei der Beurteilung der Neurotoxizität zeigt sich zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Pola+R-CHP-Arm 91 Patienten, R-CHOP-Arm 60 Patienten), der 24 Monate nach Behandlungsende nicht mehr bestand.

Neben der Erhebung von patientenberichteten Symptomen, welche auf eine Neurotoxizität hindeuten können, ist der Preferred Term (PT) „Periphere Neuropathie“ auch als ausgewähltes unerwünschtes Ereignis abgebildet. Hier zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe 4.3.1.3.4).

4.3.1.3.2.6 EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität erfolgte mit dem standardisierten Patientenfragebogen EQ-5D. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils sind Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen werden jeweils in drei Stufen (kein Problem, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Anhand der EQ-5D-VAS können die Patienten ihren unspezifischen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten (22). Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt, bereits in zahlreichen Studien mit onkologischen Patienten eingesetzt (23, 24) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (25).</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen EQ-5D VAS wurde in Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, bei Behandlungsende (Treatment Completion) sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse der Symptomskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende: siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der ITT-Population, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 15.06.2022</p>
Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-41: EQ-5D VAS – Rücklaufquoten aus POLARIX

EQ-5D VAS				
Datenschnitt 15. Juni 2022				
Zeitpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	500	463/500 (92,6)	500	465/500 (93,0)
Behandlungsende	469	445/469 (94,9)	458	421/458 (91,9)
24 Monate nach Behandlungsende	318	273/318 (85,8)	284	251/284 (88,4)

Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab
Quelle: siehe Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 80 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus POLARIX

EQ-5D VAS						
Datenschnitt 15. Juni 2022; Responderanalyse (Verschlechterung um 15 Punkte bzw. 15 %)						
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)		Statistische Analysen			
			ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^b
	Pola+R-CHP	R-CHOP				
Behandlungsende	37/421 (8,8)	32/395 (8,1)	-0,001 [-0,041; 0,039]	1,09 [0,66; 1,79]	1,09 [0,69; 1,71]	0,7312
24 Monate nach Behandlungsende	27/254 (10,6)	10/237 (4,2)	NE [NE; NE]	2,66 [1,26; 5,62]	2,56 [1,27; 5,17]	0,008

a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen.

b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko

Quelle: siehe Anhang 4-G

Bei der Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustandes zeigt sich zum Zeitpunkt Behandlungsende kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich mit R-CHOP. 24 Monate nach Behandlungsende zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Pola+R-CHP-Arm 27 Patienten, R-CHOP-Arm 10 Patienten). Das berichtete Ergebnis steht ohne zeitlichen Bezug zur Primärtherapie mit Pola+R-CHP. Damit kann von keinem kausalen Zusammenhang zur Primärtherapie ausgegangen werden.

4.3.1.3.3 Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 14 Skalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) und fünf Single-Item Skalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhoe) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC QLQ-Scoring Manual zugeordnet (27). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0–100 Punkten. Für die Gesamtlebensqualität und für die funktionalen Skalen repräsentieren hohe Punktzahlen die bestmögliche Lebensqualität bzw. eine funktionale Kompetenz des Patienten.</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde in Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, bei Behandlungsende sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse der Funktionsskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der ITT-Population, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 15.06.2022</p>
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-45: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Rücklaufquoten aus POLARIX

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)				
Datenschnitt 15. Juni 2022				
Zeitpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote ^a n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote ^a n/N (%)
Baseline	500	474/500 (94,8)	500	465/500 (93,0)
Behandlungsende	469	446/469 (95,1)	458	427/458 (93,2)
24 Monate nach Behandlungsende	318	286/318 (89,9)	284	249/284 (87,7)

a: Die Rücklaufquote bezieht sich jeweils auf die geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 hinweg.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab

Quelle: siehe Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 80 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die

Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) aus POLARIX

EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)						
Datenschnitt 15. Juni 2022; Responderanalyse (Verschlechterung um 10 Punkte)						
	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)		Statistische Analysen			
	Pola+R-CHP	R-CHOP	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert^b
Globaler Gesundheitsstatus						
Behlungsende	73/432 (16,9)	60/403 (14,9)	0,018 [-0,032; 0,068]	1,18 [0,81; 1,71]	1,14 [0,84; 1,56]	0,3908
24 Monate nach Behlungsende	41/274 (15,0)	31/238 (13,0)	0,013 [-0,046; 0,072]	1,17 [0,71; 1,94]	1,16 [0,75; 1,78]	0,5447
Rollenfunktion						
Behlungsende	102/435 (23,4)	84/405 (20,7)	0,027 [-0,029; 0,083]	1,19 [0,86; 1,65]	1,14 [0,88; 1,47]	0,3028
24 Monate nach Behlungsende	45/275 (16,4)	36/242 (14,9)	0,007 [-0,054; 0,068]	1,15 [0,71; 1,86]	1,13 [0,76; 1,68]	0,5721
Körperliche Funktion						
Behlungsende	92/436 (21,1)	71/405 (17,5)	0,044 [-0,009; 0,097]	NE [NE; NE]	1,20 [0,91; 1,58]	0,1694
24 Monate nach Behlungsende	44/275 (16,0)	37/243 (15,2)	0,001 [-0,061; 0,063]	1,06 [0,65; 1,71]	1,06 [0,71; 1,59]	0,8200
Emotionale Funktion						
Behlungsende	45/433 (10,4)	33/404 (8,2)	0,015 [-0,024; 0,055]	1,28 [0,80; 2,06]	1,29 [0,84; 1,97]	0,2979
24 Monate nach Behlungsende	29/275 (10,5)	20/237 (8,4)	0,017 [-0,032; 0,066]	1,23 [0,67; 2,24]	1,26 [0,73; 2,16]	0,5069
Kognitive Funktion						
Behlungsende	98/433 (22,6)	101/403 (25,1)	-0,024 [-0,081; 0,033]	0,87 [0,63; 1,20]	0,90 [0,71; 1,14]	0,4087
24 Monate nach Behlungsende	68/275 (24,7)	56/237 (23,6)	0,009 [-0,064; 0,082]	1,03 [0,68; 1,55]	1,03 [0,76; 1,39]	0,8881
Soziale Funktion						
Behlungsende	93/432 (21,5)	72/402 (17,9)	0,032 [-0,022; 0,087]	1,26 [0,90; 1,78]	1,21 [0,92; 1,59]	0,1820
24 Monate nach Behlungsende	33/275 (12,0)	24/236 (10,2)	0,025 [-0,026; 0,076]	1,18 [0,67; 2,07]	1,16 [0,71; 1,89]	0,5585

a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen.

b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko
Quelle: siehe Anhang 4-G

Pola+R-CHP zeigt bei allen sechs Funktionsskalen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich mit R-CHOP. Die Funktionsskalen des onkologiespezifischen Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen, dass die Lebensqualität zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichbar ist.

4.3.1.3.2 FACT-LymS – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von FACT-LymS

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit der Subskala FACT-LymS des FACT-Lym-Fragebogen (Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Lymphom-Patienten. Der FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patienten mit NHL validiert (27). Er beinhaltet den generischen Kernfragebogen FACT-General (FACT-G), der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten erhebt, sowie die FACT-LymS, die zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte misst. Patienten bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0–4 (0=“gar nicht“ bis 4=“sehr stark“). Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Subskalen wird ein Subskalen-Ergebnis berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität (FACT-LymS; Bereich 0–60 Punkte).</p> <p><u>Erhebung:</u> Der Fragebogen FACT-LymS wurde in Zyklus 1 Tag 1 (Baseline), Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, bei Behandlungsende sowie zu den Follow-Up Monaten 6, 12, 18, 24 und 36 erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse des FACT-LymS werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu den relevanten Messzeitpunkten dargestellt (Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monaten nach Behandlungsende; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 9 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline aufwies.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der ITT-Population, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 15.06.2022</p>
Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; ITT: Intention to treat	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-LymS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-49: FACT-LymS – Rücklaufquoten aus POLARIX

FACT-LymS				
Datenschnitt 15. Juni 2022				
Zeitpunkt	Pola+R-CHP		R-CHOP	
	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten unter Risiko N	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	500	469/500 (93,8)	500	465/500 (93,0)
Behandlungsende	469	448/469 (95,5)	458	426/458 (93,0)
24 Monate nach Behandlungsende	318	284/318 (89,3)	284	255/284 (89,8)

Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab
Quelle: siehe Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen von Baseline bis 24 Monate nach Behandlungsende kontinuierlich über 80 %. Deshalb sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichen, aussagekräftig.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für FACT-LymS aus POLARIX

FACT-LymS						
Datenschnitt 15. Juni 2022; Responderanalyse (Verschlechterung um 9 Punkte bzw. 15 %)						
	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)		Statistische Analysen			
	Pola+R-CHP	R-CHOP	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert^b
Behandlungsende	10/428 (2,3)	13/400 (3,3)	-0,009 [-0,032; 0,014]	0,72 [0,31; 1,66]	0,72 [0,32; 1,63]	0,4423
24 Monate nach Behandlungsende	7/270 (2,6)	5/242 (2,1)	NE [NE; NE]	1,20 [0,37; 3,85]	NE [NE; NE]	NE

a: N beschreibt im Kontext dieser Analyse die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende bzw. 24 Monate nach Behandlungsende eine n-Wert aufweisen.

b: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko

Quelle: siehe Anhang 4-G

Pola+R-CHP zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich mit R-CHOP. Der krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebogen FACT-LymS zeigt, dass die Lebensqualität zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichbar ist.

Beide Lebensqualitätsendpunkte zeigen, dass die Lebensqualität der Patienten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist.

4.3.1.3.4 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
POLARIX	<p><u>Generelle Verträglichkeit</u></p> <p>Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)</p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Sämtliche UE, die während der Studie sowie bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) auftreten, werden im elektronischen Prüfbogen (eCRF, electronic case report form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) klassifiziert.</p> <p>Sämtliche UE werden hinsichtlich ihres Verlaufs nachverfolgt, bis sie entweder vollkommen zurückgebildet oder als stabil durch den Prüfarzt eingeschätzt werden, der Patient nicht mehr nachverfolgt werden kann („lost to follow-up“) oder der Patient die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerruft. Im vorliegenden Dossier wird davon ausgegangen, dass ein Patient sich von einem UE erholt hat, wenn das UE laut Prüfarzt als „recovered“ oder „recovered with sequelae“ angegeben wird. Die Angaben im Dossier zum Ausgang der berichteten UE beziehen sich auf die Gesamtanzahl der jeweils berichteten UE.</p> <p>Alle UE werden durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 4.0) und der Kausalität eingestuft.</p> <p>SUE, bei denen ein Zusammenhang mit einer im Protokoll geforderten Intervention angenommen wird, werden ab dem Zeitpunkt berichtet, an dem die unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie vorliegt. Darüber hinaus sollen SUE, denen ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Gabe der Studienmedikation zugeschrieben wird, ohne zeitliche Beschränkung an den Sponsor gemeldet werden. Zusätzlich sollen alle Todesfälle, unabhängig von ihrer Ursache, über die Berichtsperiode hinaus dokumentiert werden.</p> <p>Alle Ereignisse, die dem zu erwartenden Krankheitsverlauf des Lymphoms entsprechen, werden nicht als UE gewertet. Besteht Unsicherheit darüber, ob ein Ereignis aufgrund einer Progression der Grunderkrankung auftritt, wird dieses Ereignis durch den Prüfarzt als UE gewertet. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vorbestehende Erkrankungen werden nur dann als UE gemeldet, wenn sie sich während der Studie verschlechtern.</p> <p>Folgende Hauptkategorien der UE werden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit UE • Patienten mit UE \geq Grad 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit UE Grad 3 ○ Patienten mit UE Grad 4 ○ Patienten mit UE Grad 5 • Patienten mit SUE <p>Als SUE wird jedes UE gewertet, welches mindestens einem der ICH-Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entspricht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ tödlich, ○ lebensbedrohlich,

	<ul style="list-style-type: none"> ○ einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, ○ zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, ○ eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, ○ medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p>SUE sind innerhalb von 24h, nachdem der Prüfarzt von ihnen erfahren hat, an den Sponsor zu melden.</p> <p>Eine Hospitalisierung, die ausschließlich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankung erfolgt oder laut Protokoll geplant ist, soll nicht als SUE berichtet werden. Ebenso sollen Todesfälle, die durch den Prüfarzt als ausschließlich mit der Progression der Erkrankung in Verbindung stehend beurteilt werden, nicht als SUE gemeldet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE <p>Für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE werden Behandlungsabbrüche jeglicher Studienmedikation (Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) erfasst, die aufgrund eines UE erfolgen.</p> <p><u>Spezifische Verträglichkeit</u></p> <p>Patienten mit einem UE von speziellem Interesse (AESI)</p> <p>UE von speziellem Interesse sind UE der Prüfmedikation (Polatuzumab Vedotin), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. Sie stellen identifizierte bzw. potentielle Risiken dar und müssen innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor gemeldet werden.</p> <p>Die Definition der UE von speziellem Interesse wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. AESI werden durch Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), Systemorganklassen (SOC, System Organ Class), standardisierte MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQ) sowie durch zusätzlich speziell definierte Kriterien operationalisiert.</p> <p>Die Prüfarzte sind gemäß Protokoll angehalten, UE von speziellem Interesse (AESI), bei denen ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Gabe der Studienmedikation angenommen wird, bis 12 Monate nach der letzten Dosis an den Sponsor zu melden.</p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse werden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fälle von Arzneimittel-induzierter Leberschädigung (DILI, Drug induced liver injury); diese schließen eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) in Verbindung mit einem erhöhten Bilirubinwert oder einer klinischen Gelbsucht entsprechend Hy's Law ein • Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation (STIAMP) • Sensorische oder motorische periphere Neuropathie \geq Grad 2 • Infektionen \geq Grad 3 <p>Patienten mit einem ausgewählten UE (selected AE)</p> <p>Ausgewählte UE sind UE der Prüfmedikation (Polatuzumab Vedotin), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden und identifizierte bzw. potentielle Risiken darstellen.</p> <p>Die Definition der ausgewählten UE wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Sie werden durch Roche Standard AEGT, Systemorganklassen (SOC, System Organ Class), standardisierte MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQ) sowie durch zusätzlich speziell definierte Kriterien operationalisiert.</p>
--	---

	<p>Folgende ausgewählte UE werden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie (alle Grade) • Sensorische oder motorische periphere Neuropathie (alle Grade) • Infektionen (alle Grade) • Hepatische Toxizität (alle Grade) <p><u>Analyse</u></p> <p>Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Analysepopulation ist die Safety-Population. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation unabhängig von ihrer Randomisierung erhalten. So werden Patienten, die mindestens eine Dosis Polatuzumab Vedotin erhalten, im Pola-R-CHP-Arm analysiert und Patienten, die kein Polatuzumab Vedotin erhalten, im R-CHOP-Arm („as treated“).</p> <p>Für die vorliegenden Daten wurden insgesamt 1 000 Patienten in die ITT-Population randomisiert (jeweils 500 Patienten in den Pola-R-CHP-Arm und 500 in den R-CHOP-Arm). Im Pola-R-CHP-Arm erhielten 4 Patienten keine Studienmedikation, im R-CHOP-Arm 3 Patienten. Da zudem ein Patient entgegen der ursprünglichen Randomisierung kein Polatuzumab Vedotin erhielt, setzt sich die Safety-Population aus 495 Patienten im Pola-R-CHP-Arm und 498 Patienten im R-CHOP-Arm zusammen.</p> <p>Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftritt und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftreten, werden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Die UE werden nach Inzidenz komparativ in beiden Behandlungsarmen dargestellt.</p> <p>Die vollständigen Auswertungen der Verträglichkeit nach SOC/PT finden sich im separatem Anhang 4-G.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Die Auswertung zur Verträglichkeit beruht auf dem Datenschnitt vom 15. Juni 2022.</p>
	<p>Abkürzungen: AESI: A priori definiertes UE von speziellem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DILI: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; NCI: National Cancer Institute; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab</p> <p>SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Population. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Beschreibung der Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“ (siehe auch Anhang 4-G)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus POLARIX

Generelle Verträglichkeit – Datenschnitt 15. Juni 2022				
Endpunkte	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
	Pola+R-CHP	R-CHOP	RR [95 %-KI]	p-Wert^a
Patienten mit UE	485/495 (98,0)	491/498 (98,6)	0,99 [0,98; 1,01]	0,4557
Patienten mit UE Grad ≥ 3	310/495 (62,6)	302/498 (60,6)	1,03 [0,94; 1,14]	0,5205
Patienten mit UE Grad 3	139/495 (28,1)	127/498 (25,5)	1,10 [0,90; 1,35]	0,3592
Patienten mit UE Grad 4	157/495 (31,7)	165/498 (33,1)	0,96 [0,80; 1,15]	0,6339
Patienten mit UE Grad 5	14/495 (2,8)	10/498 (2,0)	1,41 [0,63; 3,14]	0,4025
Patienten mit SUE	170/495 (34,3)	155/498 (31,1)	1,10 [0,92; 1,32]	0,2802
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	30/495 (6,1)	30/498 (6,0)	1,01 [0,62; 1,64]	0,9807

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Wald-Test.
 Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
 Quelle: siehe Anhang 4-G

Wie aus Tabelle 4-53 ersichtlich, zeigt die Auswertung der Endpunkte der generellen Verträglichkeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen.

Dies gilt auch für die UE Grad 5, auf die im Folgenden aufgrund ihrer Relevanz trotzdem noch näher eingegangen werden soll. Davon abgesehen werden alle vorliegenden Ergebnisse zur generellen Verträglichkeit im separaten Anhang 4-G dargestellt.

UE Grad 5 zeigen sich bei 2,8 % der Patienten im Pola+R-CHP-Arm und bei 2,0 % der Patienten im R-CHOP-Arm. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (RR=1,41; 95 %-KI [0,63; 3,14]; p=0,4025).

Bei den 14 Ereignissen im Pola+R-CHP-Arm handelt es sich sechsmal um ein Ereignis aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit vier Todesfällen durch Pneumonie und je einmal Tod durch Sepsis und Verdacht auf COVID-19. Fünfmal wird ein Ereignis aus der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ dokumentiert mit viermal Tod ohne nähere Angabe und einmal Tod durch Herztod. Jeweils ein Todesfall zeigt sich in

folgenden SOC: „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit Tod durch Darmperforation, „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ mit Tod durch eine akute Nierenschädigung und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit Tod durch respiratorische Insuffizienz.

Bei den 10 Ereignissen im R-CHOP-Arm handelt es sich sechsmal um ein Ereignis aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit dreimal Tod durch Pneumonie, zweimal Tod durch einen septischen Schock und einen Todesfall durch eine Sepsis. Darüber hinaus gibt es zwei Todesfälle in der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit je einmal Tod durch ein Multiorgandysfunktionsyndrom und Tod ohne näherer Angabe. Des Weiteren tritt jeweils ein Todesfall in den beiden folgenden SOC auf: „Herzkrankungen“ mit Tod durch einen kompletten atrioventrikulären Block und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ mit Tod durch Verletzung.

Beschreibung der Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“ (siehe auch Anhang 4G)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Spezifische Verträglichkeit aus POLARIX

Spezifische Verträglichkeit – Datenschnitt 15. Juni 2022				
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
	Pola+R-CHP	R-CHOP	RR [95 %-KI]	p-Wert^a
UE von speziellem Interesse				
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DILI)	1/495 (0,2)	3/498 (0,6)	0,34 [0,04; 3,21]	0,3433
Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)	0/495 (0)	0/498 (0)	NE [NE; NE]	NE
Periphere Neuropathie ≥ Grad 2 (sensorisch und/oder motorisch)	63/495 (12,7)	77/498 (15,5)	0,82 [0,60; 1,12]	0,2168
Infektionen ≥ Grad 3	76/495 (15,4)	66/498 (13,3)	1,16 [0,85; 1,57]	0,3451
Ausgewählte UE (jeweils alle Grade)				
Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie	240/495 (48,5)	228/498 (45,8)	1,06 [0,93; 1,21]	0,3940
Periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch)	249/495 (50,3)	259/498 (52,0)	0,97 [0,86; 1,09]	0,5911
Infektionen	237/495 (47,9)	218/498 (43,8)	1,09 [0,96; 1,25]	0,1949
Hepatische Toxizität	74/495 (14,9)	54/498 (10,8)	1,38 [0,99; 1,91]	0,0550
a: Der p-Wert bezieht sich auf den Wald-Test. Abkürzungen: DILI: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko; STIAMP: Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: siehe Anhang 4-G				

Wie schon bei der zuvor beschriebenen generellen Verträglichkeit, kommt es auch bei den für die spezifische Verträglichkeit erhobenen Endpunkten, die als UE von speziellem Interesse und als ausgewählte UE in Tabelle 4-54 aufgeführt werden, zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Aufgrund dieses fehlenden statistischen Unterschiedes wird auf eine detaillierte Beschreibung der angesprochenen Endpunkte verzichtet. Alle vorliegenden Ergebnisse zur spezifischen Verträglichkeit werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Da die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit bei Konzeption der Studie definiert wurden und identifizierte und potentielle Risiken für die Verträglichkeit von Polatuzumab Vedotin

darstellen, ist diese vergleichbare Verträglichkeit des Pola+R-CHP Regimes zu R-CHOP als positives Zeichen für die Verträglichkeit von Polatuzumab Vedotin zu werten.

Zusammenfassung der Verträglichkeit

Polatuzumab Vedotin ist in Deutschland als Teil des Therapieregimes Pola+R-CHP (Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison) für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL zugelassen.

Wie in den Abschnitten zur generellen und spezifischen Verträglichkeit beschrieben, zeigt sich in der vorliegenden Studie eine vergleichbare Verträglichkeit zwischen beiden Studienarmen (Pola+R-CHP-Arm und R-CHOP-Arm).

Das beobachtete Sicherheitsprofil von Polatuzumab Vedotin stimmt mit den bekannten Risiken überein, die aufgrund seiner langjährigen Anwendung bekannt sind. In der zu bewertenden Studie traten keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale auf.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-55. Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

In Anhang 4-G befinden sich zwei Tabellen mit der Übersicht der Interaktionstests über alle Endpunkte hinweg. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Endpunkte mit überzufällig häufig signifikanten Subgruppeninteraktionen dargestellt.

Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in POLARIX

Subgruppe	Mortalität	Morbidität ^a	Lebensqualität ^b	Verträglichkeit ^c
Geschlecht	✓	✓	✓	✓
Alter	✓	✓	✓	✓
IPI	✓	✓	✓	✓
Geografische Region	✓	✓	✓	✓
ECOG-PS	✓	✓	✓	n.d.
Ethnie	✓	✓	✓	n.d.
Cell of origin	✓	✓	✓	n.d.
Bulky Disease	✓	✓	✓	n.d.
Double-expressor lymphoma	✓	✓	✓	n.d.
Double/Triple hit lymphoma	✓	✓	✓	n.d.

a: Für die Endpunkte EFS-EFF, DFS, PFS, EORTC QLQ-C30, FACT/GOG-NTX, EQ-5D VAS
b. FACT-LymS, EORTC QLQ-C30.
c: UE der generellen Verträglichkeit gehen in die Tabelle zu den Interaktionstests ein.

Abkürzungen: DFS: Krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben; EFS-EOT: Am Behandlungsende orientiertes ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; IPI: Internationaler Prognostischer Index; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis

Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht: a) Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg und b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Ad Kriterium a): Für das Kriterium Konsistenz des Einflusses der Subgruppen über Endpunkte hinweg wird geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-56 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Mit diesem Vorgehen werden die Subgruppen „Geschlecht“, „Cell of Origin“, „Bulky Disease“ und „Double Hit / Triple Hit Lymphoma“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Tabelle 4-56: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau in der Studie POLARIX

Subgruppen	Anzahl durchgeführter Tests					Anzahl Interaktionen					Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05^a$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen ^b
	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit	Gesamt	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit	Gesamt		
Alter	1	21	12	6	40	0	0	1	0	1	2,0	nein
Geschlecht	1	23	13	6	43	0	2	2	0	4	2,2	ja
Internationaler Prog. Index	1	19	10	6	36	0	0	0	0	0	1,8	nein
Geografische Region	1	14	6	5	26	0	0	0	0	0	1,3	nein
ECOG-PS	1	16	10	-	27	0	0	1	-	1	1,4	nein
Ethnie	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0,0	nein
Cell of origin	1	14	9	-	24	1	3	0	-	4	1,2	ja
Bulky Disease	1	22	12	-	35	0	5	0	-	5	1,8	ja
Double-expressor lymphoma	1	21	12	-	34	0	1	1	-	2	1,7	nein
Double/Triple hit lymphoma	0	4	3	-	7	0	2	0	-	2	0,4	ja

a Anzahl zu erwartender falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, gerundet auf die nächstgrößere natürliche Zahl.

b Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Für diese identifizierten Subgruppen erfolgt in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (siehe Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57 Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen

Subgruppe	Endpunkte			
	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit
Geschlecht	• Keine	<ul style="list-style-type: none"> • EFS-EFF • Dyspnoe EOT 	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion EOT • Körperliche Funktion FU24 	• Keine
Cell of origin	• Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> • EFS-EFF • DFS-1stCR • PFS 	• Keine	• Keine
Bulky disease	• Keine	<ul style="list-style-type: none"> • DFS-1stCR • Appetitlosigkeit EOT • Schlaflosigkeit EOT • Diarrhoe FU24 • EQ-5D VAS EOT 	• Keine	• Keine
Double Hit/Triple hit lymphoma	• Keine	<ul style="list-style-type: none"> • EFS-EFF • PFS 	• Keine	• Keine

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; DFS-1stCR: Krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission; EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben; EOT: Behandlungsende; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; PFS: Progressionsfreies Überleben

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Ad Kriterium b: Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Ein Signal für eine mögliche Effektmodifikation aufgrund überzufällig häufiger Interaktionen zeigt sich entsprechend des Schemas für die Subgruppen „Geschlecht“, „Cell of origin“ (COO), „Bulky Disease“ und „Double Hit / Triple Hit Lymphoma“. Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt, oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen (ad Kriterium b). Um, ausgehend von den Signalen, auf eine tatsächliche Effektmodifikation schließen zu können sollte ein gleichgerichteter Effekt sowie eine biologische Rationale vorliegen. Im Folgenden wird für die Subgruppen unter

Einbeziehung der betroffenen Endpunkte diskutiert, inwiefern die Effektmodifikation durch eine medizinische biologische Rationale gestützt werden können.

Geschlecht

In der Subgruppe „Geschlecht“ zeigen sich signifikante Interaktionen in den Wirksamkeitsendpunkten EFS-EFF, Symptomskala „Dyspnoe“ zum Zeitpunkt EOT und Funktionsskala „Körperliche Funktion“ zu den Zeitpunkten EOT und FU24 des EORTC QLQ-C30. Für den Endpunkt EFS-EFF zeigt sich für männliche Patienten ein signifikanter Vorteil für Pola+R-CHP, bei den Frauen zeigte sich kein signifikanter Effekt. Die Effektrichtung bei den Männern entspricht derjenigen aus der Gesamtpopulation. Bei der patientenberichteten Symptomskala „Dyspnoe“ und bei der patientenberichteten Funktionsskala „körperliche Funktion“ zeigen sich zum Zeitpunkt EOT ein signifikanter Nachteil für Männer bei Pola+R-CHP. In beiden Fällen zeigen sich für Frauen und in der Gesamtpopulation kein signifikanter Effekt. Bei der patientenberichteten Funktionsskala „körperliche Funktion“ zum Zeitpunkt FU24 zeigt sich weder für Männer, Frauen oder für die Gesamtpopulation ein signifikanter Effekt. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte zwischen den Merkmalskategorien liegen bei keinem der Endpunkte vor. In der Gesamtschau zeigt sich damit kein einheitliches Bild und es ist nicht davon auszugehen, dass das Geschlecht Einfluss auf die Wirkweise von Pola+R-CHP hat.

Cell of Origin

In der Subgruppe „Cell of origin“ (COO) zeigen sich signifikante Interaktionen für die Wirksamkeitsendpunkte OS, EFS-EFF, DFS-1stCR und PFS. Für Patienten mit ABC zeigen sich signifikante Vorteile über alle vier Endpunkte für Pola+R-CHP. Die Effekte für EFS-EFF, DFS-1stCR und PFS entsprechen in ihrer Richtung dem jeweiligen Effekt in der Gesamtpopulation. Bei der Gruppe der GCB-Patienten zeigen sich keine signifikanten Effekte. Patienten, deren Ursprungszelle nicht klassifiziert werden kann (unclassified) zeigen lediglich beim Endpunkt OS eine Signifikanz zu Ungunsten von Pola+R-CHP. Somit liegen nur für OS entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte zwischen zwei Merkmalskategorien vor, wobei es hier in der Gesamtpopulation keinen signifikanten Effekt gibt. Eine biologische Rationale für die Unterschiede ist nicht bekannt. Genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Gruppe der ABC, GCB und unclassified Patienten auf genetischer Ebene sehr heterogen ist (42). Dies bestätigen auch aktuelle Ergebnisse der POLARIX Studie, wonach genetische Subgruppen von Patienten mit GCB signifikant von Pola+R-CHP im Vergleich zu R-CHOP profitieren (43). Derzeit hat COO keine therapeutische Auswirkung und eine Testung wird nicht regelhaft durchgeführt.

Bulky Disease

In der Subgruppe „Bulky Disease“ zeigt sich im Wirksamkeitsendpunkt DFS-1stCR sowie bei den patientenberichteten Endpunkten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 für die Skalen „Appetitverlust“, „Insomnia“ und „Diarrhoe“ und für die EQ-5D-VAS eine signifikante Interaktion. Für den Endpunkt DFS-1stCR zeigt sich für die Kategorie „Abwesenheit eines Bulks“ ein Vorteil zugunsten von Pola+R-CHP, der sich bei der Kategorie „Anwesenheit eines Bulks“ nicht zeigt. Die Effektrichtung bei der Kategorie „Anwesenheit eines Bulks“ entspricht

derjenigen aus der Gesamtpopulation. Keine weiteren Wirksamkeitsendpunkte zeigen eine Interaktion in Abhängigkeit des Vorliegens einer „Bulky Disease“. Die Ergebnisse bezüglich der patientenberichteten Endpunkte sind heterogen. Für die patientenberichteten Symptomskalen „Appetitverlust“ und „Schlaflosigkeit“ zeigen sich für die Kategorie „Abwesenheit eines Bulks“ Effekte zuungunsten von Pola+R-CHP zum Zeitpunkt EOT. In beiden Fällen zeigen sich für die Kategorie „Anwesenheit eines Bulks“ und in der Gesamtpopulation kein signifikanter Effekt. In der Symptomskala „Diarrhoe“ der patientenberichteten Endpunkte zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Pola+R-CHP für die Klassifikation „Abwesenheit eines Bulks“ zum Zeitpunkt FU24. Für die Kategorie „Anwesenheit eines Bulks“ und in der Gesamtpopulation zeigt sich kein signifikanter Effekt. Für die EQ-5D-VAS zum Zeitpunkt EOT zeigt sich weder für eine der Kategorien noch für die Gesamtpopulation ein signifikanter Effekt. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte zwischen den Merkmalskategorien liegen für die Subgruppe „Bulky Disease“ bei keinem der Endpunkte vor. Die Ergebnisse innerhalb der patientenberichteten Endpunkte gehen auf subjektive Einschätzungen der Lage durch Patienten zurück, welche individuell unterschiedlich bewertet werden können. Die diskrepanten Ergebnisse lassen keinen Schluss auf das Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation für die Subgruppe „Bulky Disease“ zu.

Double Hit / Triple Hit Lymphoma

In der Subgruppe „DH/TH“ zeigen sich signifikante Interaktionen für die Wirksamkeitsendpunkte EFS-EFF und PFS. Bei dem Endpunkt EFS-EFF zeigt sich für keine Merkmalskategorie ein signifikanter Effekt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich für die Kategorie „DH/TH negativ“ ein signifikanter Effekt zugunsten von Pola+R-CHP, der sich bei der Kategorie „DH/TH positiv“ nicht zeigt. Die Effektrichtung bei der Kategorie „DH/TH negativ“ entspricht derjenigen aus der Gesamtpopulation. Es ist zu beachten, dass sich die Patientenanzahl der beiden Kategorien stark unterscheiden. Eine biologische Rationale für diesen Unterschied ist nicht bekannt. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte zwischen den Merkmalskategorien liegen für die Subgruppe DH/TH bei keinem der Endpunkte vor. Es ist daher nicht von einem tatsächlichen Effekt in Abhängigkeit des Vorliegens eines Double Hit/Triple Hit Lymphomas auszugehen.

Es zeigt sich kein konsistenter Einfluss einer Subgruppe auf alle Endpunkte außer für die Subgruppe COO. Die Subgruppe COO zeigt hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte OS, EFS-EFF, DFS-1stCR und PFS Interaktionen mit signifikanten Effekten für Patienten mit ABC zugunsten von Pola+R-CHP. Die Einteilung anhand des Genexpressionsprofils in die Subtypen ABC und GCB stellt kein vollumfängliches Bild der genetischen Klassifikation des DLBCL dar. Eine klinische Ableitung auf Grundlage der Ergebnisse in Abhängigkeit des COO ist daher nicht angezeigt. Die signifikanten Interaktionen waren überwiegend nicht gleichgerichtet und die Konfidenzintervalle der Punktschätzer überschneiden sich. Insgesamt ergaben die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in POLARIX

Endpunkt	Alter	Geschlecht	IPI	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnie	Cell of Origin	Bulky Disease	Double-Expressor Lymphoma	Double Hit / Triple Hit Lymphoma
Mortalität										
OS	0,5491	0,9758	0,3635	0,5997	0,6638	n.i.	0,0019	0,8089	0,5498	n.i.
Morbidität										
EFS-EFF	0,5971	0,0311	0,0869	0,3744	0,9942	n.i.	0,0001	0,0602	0,0677	0,0197
DFS-1stCR	0,8528	0,1423	0,1940	0,5013	0,2368	n.i.	0,0007	0,0488	0,0232	n.i.
PFS	0,7508	0,0820	0,1552	0,6920	0,8834	n.i.	<,0001	0,1541	0,0798	0,0157
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)										
Fatigue EOT	0,2877	0,7672	0,9106	0,8874	0,4106	n.i.	0,9064	0,1361	0,9462	0,2236
Fatigue FU24	0,7079	0,4636	0,3441	0,7508	0,7228	n.i.	n.i.	0,4314	0,1325	n.i.
Übelkeit und Erbrechen EOT	0,8294	0,7429	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,5837	0,6171	0,1780	n.i.
Übelkeit und Erbrechen FU24	n.i.	0,4082	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Schmerz EOT	0,1412	0,1197	0,5796	0,9420	0,2493	n.i.	0,2636	0,2434	0,2939	n.i.
Schmerz FU24	0,058	0,1998	0,2854	n.i.	0,3264	n.i.	n.i.	0,8688	0,9757	n.i.
Dyspnoe EOT	0,6980	0,0007	0,2576	0,1040	0,4639	n.i.	0,5505	0,3902	0,1840	n.i.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	IPI	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnie	Cell of Origin	Bulky Disease	Double-Expressor Lymphoma	Double Hit / Triple Hit Lymphoma
Dyspnoe FU24	0,5245	0,0782	0,4934	0,5206	0,2063	n.i.	0,5634	0,1807	0,3215	n.i.
Appetitlosigkeit EOT	0,9026	0,6438	0,5418	0,4142	n.i.	n.i.	0,9019	0,0099	0,1903	n.i.
Appetitlosigkeit FU24	n.i.	0,8819	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,9664	0,1816	n.i.
Schlaflosigkeit EOT	0,1116	0,3892	0,9121	0,7020	0,7737	n.i.	0,5257	0,0025	0,1007	n.i.
Schlaflosigkeit FU24	0,0561	0,3836	0,0593	n.i.	0,1840	n.i.	n.i.	0,4667	0,2226	n.i.
Verstopfung EOT	0,8799	0,7816	0,3699	0,6604	0,8027	n.i.	0,3255	0,7664	0,4298	n.i.
Verstopfung FU24	0,2633	0,0950	0,3153	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,643	0,9889	n.i.
Diarrhoe EOT	0,7205	0,1499	0,2121	0,7058	0,6562	n.i.	0,2695	0,0947	0,4089	n.i.
Diarrhoe FU24	0,3827	0,5721	0,9289	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,0107	n.i.	n.i.
FACT/GOG-NTX und EQ-5D VAS										
FACT/GOG-NTX EOT	0,8884	0,6462	0,3070	0,7405	0,9550	n.i.	0,13	0,4053	0,3186	0,7304
FACT/GOG-NTX FU24	0,7249	0,1635	0,5750	n.i.	0,7358	n.i.	0,8696	0,9172	0,2515	n.i.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	IPI	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnie	Cell of Origin	Bulky Disease	Double-Expressor Lymphoma	Double Hit / Triple Hit Lymphoma
EQ-5D VAS EOT	0,7766	0,1114	0,9647	0,1195	0,8891	n.i.	n.i.	0,0230	0,9709	n.i.
EQ-5D VAS FU24	0,4829	0,6599	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,8877	0,0868	n.i.
Lebensqualität										
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)										
Globaler Gesundheitsstatus EOT	0,6630	0,8878	0,3313	0,5064	0,1349	n.i.	0,4002	0,4178	0,0358	n.i.
Globaler Gesundheitsstatus FU24	0,3947	0,6186	0,5306	n.i.	0,0175	n.i.	0,7536	0,6083	0,8638	n.i.
Rollenfunktion EOT	0,6960	0,0700	0,7242	0,7837	0,4602	n.i.	0,3359	0,6520	0,6063	0,5030
Rollenfunktion FU24	0,7891	0,8013	0,8713	n.i.	0,2553	n.i.	0,2587	0,9533	0,9956	n.i.
Körperliche Funktion EOT	0,0506	0,0332	0,2683	0,5008	0,6288	n.i.	0,6578	0,3893	0,3870	n.i.
Körperliche Funktion FU24	0,4041	0,042	0,5373	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,4689	0,9333	n.i.
Emotionale Funktion EOT	0,2134	0,9101	0,1412	n.i.	0,2764	n.i.	n.i.	0,3748	0,4502	n.i.
Emotionale Funktion FU24	0,1347	0,9622	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,3657	0,9073	n.i.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	IPI	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnie	Cell of Origin	Bulky Disease	Double-Expressor Lymphoma	Double Hit / Triple Hit Lymphoma
Kognitive Funktion EOT	0,4796	0,7030	0,4494	0,9488	0,3006	n.i.	0,3243	0,6451	0,7964	0,5960
Kognitive Funktion FU24	0,8459	0,4771	0,9017	0,9131	0,7880	n.i.	0,8505	0,6678	0,1910	n.i.
Soziale Funktion EOT	0,5989	0,9241	0,3391	0,1876	0,7752	n.i.	0,9997	0,1040	0,1993	0,1429
Soziale Funktion FU24	0,04	0,5818	n.i.	n.i.	0,3866	n.i.	0,4802	0,8913	0,3298	n.i.
FACT-LymS										
FACT-LymS EOT	n.i.	0,1703	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
FACT-LymS FU24	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Verträglichkeit										
Patienten mit UE	0,3651	0,4732	0,6184	0,7654	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad ≥ 3	0,5673	0,6609	0,1859	0,4123	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad 3	0,4150	0,5428	0,1966	0,6288	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad 4	0,3695	0,6127	0,2310	0,0920	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad 5	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	IPI	Geografische Region	ECOG-PS	Ethnie	Cell of Origin	Bulky Disease	Double-Expressor Lymphoma	Double Hit / Triple Hit Lymphoma
Patienten mit SUE	0,4224	0,6123	0,1130	0,7694	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit Beh.-Abbruch wg. UE	0,2584	0,4015	0,7091	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>Abkürzungen: CR: Komplette Remission; DFS-1stCR: Krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission; EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; n.i.: nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in den Responderanalysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren; n.d.: nicht durchgeführt; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: siehe Anhang 4-G</p>										

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Geschlecht aus POLARIX

Subgruppe Geschlecht Datenschnitt 15. Juni 2022					
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)		HR oder RR [95 %-KI]	p-Wert^b	Interaktion p-Wert
	Pola+R-CHP	R-CHOP			
EFS-EFF (Morbidity)					
Männlich	75/268 (28,0)	108/270 (40,0)	0,64 [0,48; 0,86]	0,0031	0,0311
Weiblich	64/232 (27,6)	59/230 (25,7)	1,07 [0,75; 1,52]	0,7221	
Dyspnoe EOT (Morbidity)					
Männlich	47/230 (20,4)	22/217 (10,1)	2,02 [1,26; 3,23]	0,0026	0,0007
Weiblich	28/206 (13,6)	38/188 (20,2)	0,67 [0,43; 1,05]	0,0792	
Körperliche Funktion EOT (Lebensqualität)					
Männlich	52/230 (22,6)	30/217 (13,8)	1,64 [1,09; 2,46]	0,0166	0,0332
Weiblich	40/206 (19,4)	41/188 (21,8)	0,89 [0,60; 1,31]	0,5580	
Körperliche Funktion FU24 (Lebensqualität)					
Männlich	17/142 (12,0)	21/119 (17,6)	0,68 [0,38; 1,23]	0,1963	0,0420
Weiblich	27/133 (20,3)	16/124 (12,9)	1,57 [0,89; 2,78]	0,1131	
<p>a: N beschreibt im Kontext der Responderanalysen die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende (EOT) bzw. 24 Monate nach Behandlungsende (FU24) eine n-Wert aufweisen.</p> <p>b: Der p-Wert bezieht sich bei Time-to-Event-Analysen auf den Log-Rank-Test und bei Responderanalysen auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben; EOT: Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: siehe Anhang 4-G</p>					

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Cell of Origin aus POLARIX

Subgruppe Cell of Origin Datenschnitt 15. Juni 2022					
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		HR oder RR [95 %-KI]	p-Wert	Interaktion p-Wert
	Pola+R-CHP	R-CHOP			
Gesamtüberleben (Mortalität)					
ABC	14/131 (10,7)	32/143 (22,4)	0,46 [0,25; 0,86]	0,0131	0,0019
GCB	27/193 (14,0)	25/187 (13,4)	1,04 [0,61; 1,80]	0,8796	
Nicht klassifiziert	11/53 (20,8)	3/60 (5,0)	4,44 [1,24; 15,93]	0,0122	
EFS-EFF (Morbidität)					
ABC	28/131 (21,4)	67/143 (46,9)	0,38 [0,24; 0,59]	0,0001	0,0001
GCB	57/193 (29,5)	51/187 (27,3)	1,07 [0,74; 1,57]	0,7128	
Nicht klassifiziert	17/53 (32,1)	11/60 (18,3)	1,85 [0,87; 3,96]	0,1057	
DFS-1stCR (Morbidität)					
ABC	22/124 (17,7)	51/126 (40,5)	0,37 [0,23; 0,62]	<,0001	0,0007
GCB	33/167 (19,8)	24/151 (15,9)	1,29 [0,76; 2,18]	0,3476	
Nicht klassifiziert	9/44 (20,5)	6/52 (11,5)	1,77 [0,63; 4,98]	0,2726	
PFS (Morbidität)					
ABC	27/131 (20,6)	66/143 (46,2)	0,37 [0,23; 0,57]	<,0001	<,0001
GCB	53/193 (27,5)	50/187 (26,7)	1,01 [0,69; 1,49]	0,9629	
Nicht klassifiziert	17/53 (32,1)	10/60 (16,7)	2,07 [0,95; 4,53]	0,0617	
<p>a: N beschreibt im Kontext der Responderanalysen die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende (EOT) bzw. 24 Monate nach Behandlungsende (FU24) eine n-Wert aufweisen.</p> <p>b: Der p-Wert bezieht sich bei Time-to-Event-Analysen auf den Log-Rank-Test und bei Responderanalysen auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>Abkürzungen: ABC: Aktivierte B-Zellen; CR: Komplette Remission; DFS-1stCR: Krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission; GCB: Germinal center B-cell; HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben; EOT: Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: siehe Anhang 4-G</p>					

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Bulky Disease aus POLARIX

Subgruppe Bulky Disease Datenschnitt 15. Juni 2022					
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		HR oder RR [95 %-KI]	p-Wert	Interaktion p-Wert
	Pola+R-CHP	R-CHOP			
DFS-1stCR (Morbidität)					
Vorhanden	37/173 (21,4)	33/164 (20,1)	1,08 [0,68; 1,73]	0,7440	0,0488
Nicht vorhanden	47/264 (17,8)	70/253 (27,7)	0,59 [0,41; 0,86]	0,0053	
Appetitlosigkeit EOT (Morbidität)					
Vorhanden	10/175 (5,7)	16/160 (10,0)	0,57 [0,27; 1,22]	0,1437	0,0099
Nicht vorhanden	38/260 (14,6)	19/244 (7,8)	1,88 [1,11; 3,16]	0,0157	
Schlaflosigkeit EOT (Morbidität)					
Vorhanden	18/175 (10,3)	25/160 (15,6)	0,66 [0,37; 1,16]	0,1451	0,0025
Nicht vorhanden	54/261 (20,7)	26/244 (10,7)	1,94 [1,26; 3,00]	0,0020	
Diarrhoe FU24 (Morbidität)					
Vorhanden	13/104 (12,5)	6/99 (6,1)	2,06 [0,82; 5,21]	0,1163	0,0107
Nicht vorhanden	14/168 (8,3)	23/140 (16,4)	0,51 [0,27; 0,95]	0,0298	
EQ-5D VAS EOT (Morbidität)					
Vorhanden	8/166 (4,8)	15/158 (9,5)	0,51 [0,22; 1,16]	0,1020	0,0230
Nicht vorhanden	29/255 (11,4)	17/237 (7,2)	1,59 [0,89; 2,81]	0,1102	
<p>a: N beschreibt im Kontext der Responderanalysen die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende (EOT) bzw. 24 Monate nach Behandlungsende (FU24) eine n-Wert aufweisen.</p> <p>b: Der p-Wert bezieht sich bei Time-to-Event-Analysen auf den Log-Rank-Test und bei Responderanalysen auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplette Remission; DFS-1stCR: Krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; EOT: Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pola: Polatuzumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: siehe Anhang 4-G</p>					

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Double Hit / Triple Hit Lymphoma aus POLARIX

Subgruppe Double/Triple hit lymphoma Datenschnitt 15. Juni 2022					
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		HR oder RR [95 %-KI]	p-Wert	Interaktion p-Wert
	Pola+R-CHP	R-CHOP			
EFS-EFF (Morbidität)					
DH/TH ja	9/26 (34,6)	2/19 (10,5)	3,79 [0,82; 17,53]	0,0672	0,0197
DH/TH nein	95/341 (27,9)	120/351 (34,2)	0,78 [0,60; 1,03]	0,0755	
PFS (Morbidität)					
DH/TH ja	9/26 (34,6)	2/19 (10,5)	3,79 [0,82; 17,53]	0,0672	0,0157
DH/TH nein	89/341 (26,1)	117/351 (33,3)	0,75 [0,57; 0,98]	0,0360	
a: N beschreibt im Kontext der Responderanalysen die Anzahl der Patienten die jeweils zu Baseline und Behandlungsende (EOT) bzw. 24 Monate nach Behandlungsende (FU24) eine n-Wert aufweisen.					
b: Der p-Wert bezieht sich bei Time-to-Event-Analysen auf den Log-Rank-Test und bei Responderanalysen auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.					
Abkürzungen: DH/TH: Double/Triple hit lymphoma; HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pola: Polatumumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; RR: Relatives Risiko					
Quelle: siehe Anhang 4-G					

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studie	Datenquellen
GO39942	Studienunterlagen (36–38)
	Publikation (39)
	Studienregistereinträge (34, 35)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie POLARIX der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie POLARIX um

eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F). Dementsprechend kann von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden. Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pola+R-CHP. Auf Endpunktebene kann beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben eine relevante Verzerrung definitionsgemäß zwar nicht ausgeschlossen werden, im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben, das ereignisfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die patientenberichteten Endpunkte sowie die Verträglichkeitsendpunkte kann jedoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Insgesamt erlaubt die Studie POLARIX einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pola+R-CHP. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pola+R-CHP ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Die Behandlung von 1L DLBCL-Patienten folgt einem kurativen Ansatz. Der seit 20 Jahren etablierte Standard R-CHOP erfüllt dieses Ziel nur für etwa 60 % der Patienten. Dies bedeutet, dass in der Erstlinie 40 % der Patienten nicht geheilt werden können. Für diese Patienten besteht eine schlechte Prognose. Ihre Chance auf Heilung sinkt deutlich, wenn die kurative Primärtherapie scheitert. In der randomisiert, kontrollierten Studie POLARIX konnte nun erstmalig gezeigt werden, dass mit Pola+R-CHP eine wirksamere Therapie als R-CHOP bei vergleichbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung steht. Pola+R-CHP verringert das Risiko des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes und das Risiko des Auftretens von Rezidiven statistisch signifikant. Pola+R-CHP ist damit die beste kurative Primärtherapie.

Tabelle 4-74: Ausmaß des Zusatznutzens für Überlebensendpunkte (Morbidität, Mortalität)

Überlebensendpunkte (Morbidität, Mortalität)		HR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	EFS-EFF	0,78 [0,62; 0,98]	Beträchtlich
	EFS-EOT	0,80 [0,65 ; 0,98]	
Rezidive	DFS-1stCR	0,73 [0,54; 0,97]	
	DFS-EOT	0,67 [0,48; 0,95]	
Progressionsfreies Überleben		0,76 [0,60; 0,95]	
Mortalität			
Gesamtüberleben		0,88 [0,64; 1,22]	Kein Zusatznutzen belegt
Abkürzungen: CR: Komplette Remission; DFS-1stCR: Krankheitsfreies Überleben beginnend mit der erstmaligen Feststellung einer kompletten Remission; DFS-EOT: Krankheitsfreie Überleben beginnend bei der Feststellung einer CR zum Behandlungsende; HR: Hazard Ratio Pola+R-CHP versus R-CHOP; EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben; EFS-EOT: Am Behandlungsende orientiertes ereignisfreies Überleben Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall			

Tabelle 4-75: Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität)

Patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität)	Bewertung der Effektschätzer	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Kein Unterschied ^a : <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Dyspnoe • Appetitlosigkeit • Schlaflosigkeit • Verstopfung • Diarrhoe Kein einheitliches Bild ^a : <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlungsende: RR=1,08; 95 %-KI [0,82; 1,42] ○ 24 Monate nach Behandlungsende: RR=1,80; 95 %-KI [1,16; 2,79] 	Kein Zusatznutzen belegt
FACT/GOG-NTX	Kein einheitliches Bild ^a : <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsende: RR=1,43; 95 %-KI [1,07; 1,92] • 24 Monate nach Behandlungsende: RR=1,07; 95 %-KI [0,72; 1,60] 	
EQ-5D VAS	Kein einheitliches Bild ^a : <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsende: RR=1,09; 95 %-KI [0,69; 1,71] 24 Monate nach Behandlungsende: RR=2,56; 95 %-KI [1,27; 5,17]	
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	Kein Unterschied ^a <ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion • Körperliche Funktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion • Globaler Gesundheitsstatus 	Kein Zusatznutzen belegt
FACT-LymS	Kein Unterschied ^a	
a: jeweils bezogen auf die beiden Responderanalysen Baseline vs. Behandlungsende und Baseline vs. 24 Monate nach Behandlungsende		

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeitsendpunkte

Verträglichkeitsendpunkte	RR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Generelle Verträglichkeit		
Patienten mit UE	0,99 [0,98; 1,01]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit UE Grad ≥ 3	1,03 [0,94; 1,14]	
Patienten mit UE Grad 3	1,10 [0,90; 1,35]	
Patienten mit UE Grad 4	0,96 [0,80; 1,15]	
Patienten mit UE Grad 5	1,41 [0,63; 3,14]	
Patienten mit SUE	1,10 [0,92; 1,32]	
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	1,01 [0,62; 1,64]	
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einem kurativen Ansatz. Im kurativen Setting ist das **Scheitern der Primärtherapie** patientenrelevant. Dieses Scheitern einer potentiell kurativen Primärtherapie stellt für jeden Patienten eine schwere psychische und physische Belastung dar. Das Scheitern der Erstlinientherapie macht die Gabe von belastenden Folgetherapien notwendig und die Chance auf Heilung sinkt deutlich. Das Scheitern der kurativen Primärtherapie wird durch zwei Operationalisierungen, EFS-EFF und EFS-EOT, abgebildet. Beide Betrachtungsweisen zeigen, dass Pola+R-CHP im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Scheiterns der kurativen Primärtherapie statistisch signifikant reduziert - bei EFS-EFF um 22 % und bei EFS-EOT um 20 %. Pola+R-CHP stellt deshalb einen großen Fortschritt in der Erstlinienbehandlung des DLBCL dar.

In Indikationen mit kurativer Therapieintention ist neben dem Scheitern der kurativen Therapie auch das **Auftreten von Rezidiven** patientenrelevant. Rezidive können nach dem Erreichen einer kompletten Remission im Krankheitsverlauf auftreten. Mit dem Erreichen einer kompletten Remission beginnt für den Patienten eine krankheitsfreie Zeit mit dem Ziel einer Heilung. Bei Patienten den Zustand einer Krankheitsfreiheit aufrechtzuerhalten, d. h. Rezidive zu verhindern, bedeutet für Patienten die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Das Auftreten von Rezidiven wird durch die beiden Operationalisierungen DFS-

1stCR und DFS-EOT abgebildet. Beide Betrachtungsweisen zeigen, dass Pola+R-CHP im Vergleich zu R-CHOP das Risiko des Auftretens von Rezidiven statistisch signifikant reduziert – bei DFS-1stCR um 27 % und bei DFS-EOT um 33 %. Dies bedeutet, dass Patienten mit Pola+R-CHP eine deutlich höhere Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung haben.

Das **progressionsfreie Überleben** bildet die für den Patienten im Krankheitsverlauf wichtigen Ereignisse Progression, Rezidiv und Tod ab. Pola+R-CHP reduziert im Vergleich zu R-CHOP das Risiko, einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, statistisch signifikant um 24 %. Im Krankheitsverlauf des DLBCL bedeutet das Erleiden eines Progresses oder eines Rezidivs für die Patienten den sofortigen Beginn einer neuen Therapie. Die Ergebnisse zeigen, dass weniger Patienten unter Pola+R-CHP einen Progress oder ein Rezidiv erleiden. Dieser Vorteil von Pola+R-CHP impliziert somit auch eine Verringerung der Anzahl an Patienten mit Folgetherapien und somit auch eine geringere Therapiebelastung für Patienten im weiteren Krankheitsverlauf.

Bei den Endpunkten zum **Gesamtüberleben** und zur **Lebensqualität** zeigen sich keine statistischen Unterschiede. Die Lebensqualität der Patienten ist zum Behandlungsende und 24 Monate nach Behandlungsende vergleichbar.

Pola+R-CHP zeigt eine zu R-CHOP vergleichbare **Verträglichkeit**. Das beobachtete Sicherheitsprofil von Polatuzumab Vedotin stimmt mit den bekannten Risiken überein, die aufgrund seiner langjährigen Anwendung bekannt sind. In der zu bewertenden Studie traten keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale auf.

Zusammenfassung – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Pola+R-CHP hat für 1L DLBCL-Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen im Hinblick auf das Scheitern des kurativen Therapieansatzes, das Auftreten von Rezidiven und das progressionsfreie Überleben. Pola+R-CHP erhöht die Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit und Heilung. Pola+R-CHP ist dem bisherigen Standard R-CHOP signifikant überlegen und damit die beste kurative Primärtherapie.

Die Lebensqualität und die Verträglichkeit sind unter Pola+R-CHP vergleichbar mit R-CHOP. Die Ergebnissicherheit entspricht aufgrund der Aussagekraft der Nachweise einem Hinweis.

Gesamthaft ergibt sich für Pola+R-CHP bei 1L DLBCL-Patienten ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen

ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit 1L DLBCL	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

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

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022602/Polivy%C2%AE> [aufgerufen am: 23.11.2023].
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Juli 2022; 2022.
3. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5, 2006.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0; 2023.
5. CHMP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 05.03.2021].
6. FDA, U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [aufgerufen am: 08.04.2019].
7. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*; 13 Suppl 2:19–21, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
8. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer journal*; 15(5):401–5, 2009. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0.
9. Rovira J, Valera A, Colomo L, Setoain X, Rodríguez S, Martínez-Trillos A et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Ann Hematol*; 94(5):803–12, 2015. doi: 10.1007/s00277-014-2271-1.

10. 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*; 32(27):3059–68, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
11. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression: in: U. Goerling (ed.), *Psycho-Oncology, Recent Results in Cancer Research 197*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. (Bd. 197); 2014.
12. Herschbach P, Dankert A, Duran-Atzinger G, Waadt S, Engst-Hastreiter U, Keller M et al. Diagnostik von Progredienzangst - Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation. URL: <http://forschung.deutschenversicherung.de/ForschPortalWeb/rehaDoc.pdf?rehaid=82EF8B8F899B55CEC1256E6A003B729D> [aufgerufen am: 09.04.2019].
13. Berg P, Book K, Dinkel A, Henrich G, Marten-Mittag B, Mertens D et al. Progredienzangst bei chronischen Erkrankungen. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 61(1):32–7, 2011. doi: 10.1055/s-0030-1267927.
14. Hesse M, Heydweiller K, Mücke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. *Deutsche medizinische Wochenschrift*; 141(17):1229–34, 2016. doi: 10.1055/s-0042-108680.
15. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*; 29(8):1822–7, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy203.
16. European Medicines Agency. Anticancer GL Rev 6 adopted at ORGAM 05-10-20 clean, 2019.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 [Rapid Report; Auftrag: A10-05; Version: 1.1]; 2011.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv: "Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist"; 2023.
19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*; 85(5):365–76, 1993.
20. Determann MM, Kollenbaum V-E, Henne-Bruns D. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung. *Zentralbl Chir*; 129(1):14–7, 2004. doi: 10.1055/s-2004-44873.
21. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K., Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*, 2001.

22. Rabin R, Charro F de. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group; 2001.
23. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer; 2012.
24. Teckle P, McTaggart-Cowan H, Vander Hoek, K., Chia S, Melosky B et al. Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health and Quality of Life Outcomes*; 11(203), 2013.
25. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population; 2005.
26. DGHO. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013: Eine Standortbestimmung ; Teil 1: Positionspapier, Teil 2: Manual. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO; Bd. 2); ISBN: 9783000430022. Stand August 2013. Berlin: DGHO; 2013.
27. 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*:1–9, 2013. doi: 10.1155/2013/147176.
28. EMA. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials: NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS [(CPMP/ICH/363/96)]; 1998.
29. Shipp MA, Harrington DP. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*; 329(14):987–94, 1993. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
30. HHS FD. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials, 2016.
31. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*; 403(6769):503–11, 2000. doi: 10.1038/35000501.
32. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*; 30(28):3452–9, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0985.
33. Rosenwald A, Bens S, Advani R, Barrans S, Copie-Bergman C, Elsensohn M-H et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*; 37(35):3359–68, 2019. doi: 10.1200/JCO.19.00743.
34. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARIX). URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03274492?term=NCT03274492&draw=2&rank=1> [aufgerufen am: 18.10.2023].

35. EU Clinical Trials Register. 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) VERSUS RITUXIMAB ...: EudraCT Number: 2017-002023-21. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=GO39942> [aufgerufen am: 23.10.2023].
36. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study GO39942 (POLARIX): 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) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Report No. 1106275 - October, 2021]; 2021.
37. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR (Asia) - Study GO39942 (POLARIX) (Asia Subpopulation): 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) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Report No. 1108098]; 2021.
38. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Final OS Update CSR - Study GO39942, (POLARIX) 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) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma.: Report No. 1116774 September 2022; 2022.
39. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*; 386(4):351–63, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
40. F. Hoffmann-La Roche Ltd. STATISTICAL ANALYSIS PLAN - Study GO39942 (POLARIX): 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) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA [Version 4; 01.12.2021]; 2021.
41. 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; 2007.
42. Wright GW, Da Huang W, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*; 37(4):551-568.e14, 2020. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.

43. Morschhauser F, Leung W, Raghaven V, Lenz G, Jardin F, Herrera AF et al. Deciphering the Clinical Benefit of Pola-R-CHP versus R-CHOP in Different Genetic Subtypes Beyond Cell of Origin in the POLARIX Study; 2023.
44. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - Study GO39942 (POLARIX): 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) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA [Version 7; 18.12.2021]; 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552.986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195.234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714.228
4	or/1-3	847.068
5	linagliptin*.mp.	1.562
6	(random* or double-blind*).tw.	1.193.849
7	placebo*.mp.	388.057
8	or/6-7	1.382.838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	04.10.2023	
Zeitsegment	1946 bis 04.10.2023	
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [Quelle ²³] Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ti,ab,su("Polatuzumab vedotin")	148
2	ti,ab,su(polatuzumab p/1 vedotin*)	148
3	ti,ab,su("POLIVY")	65
4	ti,ab,su("RO 5541077") OR ti,ab,su(RO-5541077) OR ti,ab,su(RO5541077)	0
5	ti,ab,su("DCDS 4501A") OR ti,ab,su(DCDS-4501A) OR ti,ab,su(DCDS4501A)	0
6	ti,ab,su("DCDS 4501S") OR ti,ab,su(DCDS-4501S) OR ti,ab,su(DCDS4501S)	0
7	ti,ab,su("RG 7596") OR ti,ab,su(RG-7596) OR ti,ab,su(RG7596)	0
8	ti,ab,su("MCDS 4409A") OR ti,ab,su(MCDS-4409A) OR ti,ab,su(MCDS4409A)	0
9	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	202
10	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	600.314
11	ti,ab,su(randomized)	864.667
12	ti,ab,su(placebo)	263.860
13	S10 OR S11 OR S12	1.154.361
14	S9 AND S13	31°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

²³ Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Rader T, Shokraneh F, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston MS, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	04.10.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	("Polatuzumab vedotin")	105
2	("POLIVY")	40
3	("RO 5541077") OR (RO-5541077) OR (RO5541077)	6
4	("DCDS 4501A") OR (DCDS-4501A) OR (DCDS4501A)	8
5	("DCDS 4501S") OR (DCDS-4501S) OR (DCDS4501S)	2
6	("RG 7596") OR (RG-7596) OR (RG7596)	0
7	("MCDS 4409A") OR (MCDS-4409A) OR (MCDS4409A)	0
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	137
9	Davon Ergebnisse in Trials	136

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	04.10.2023	
Zeitsegment	1947 bis 04.10.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ti,ab,su("Polatuzumab vedotin")	851
2	ti,ab,su(polatuzumab p/1 vedotin*)	852
3	ti,ab,su("POLIVY")	105
4	ti,ab,su("RO 5541077") OR ti,ab,su(RO-5541077) OR ti,ab,su(RO5541077)	0
5	ti,ab,su("DCDS 4501A") OR ti,ab,su(DCDS-4501A) OR ti,ab,su(DCDS4501A)	19
6	ti,ab,su("DCDS 4501S") OR ti,ab,su(DCDS-4501S) OR ti,ab,su(DCDS4501S)	0
7	ti,ab,su("RG 7596") OR ti,ab,su(RG-7596) OR ti,ab,su(RG7596)	10

²⁴ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

8	ti,ab,su("MCDS 4409A") OR ti,ab,su(MCDS-4409A) OR ti,ab,su(MCDS4409A)	0
9	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	940
10	ti,ab(random*)	1.989.274
11	ti,ab,su(placebo)	539.148
12	ti,ab("double-blind*")	250.703
13	S10 OR S11 OR S12	2.283.517
14	S9 AND S13	113°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home	
Datum der Suche	04.10.2023	
Eingabeoberfläche	Basic Search in "Other terms"	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Anzahl Treffer
1	Polatuzumab vedotin	58
2	POLIVY	20
3	("RO 5541077")	8
4	(RO-5541077)	10
5	(RO5541077)	10
6	("RO 5541077") OR (RO-5541077) OR (RO5541077)	10
7	("DCDS 4501A")	0
8	(DCDS-4501A)	14
9	(DCDS4501A)	14
10	("DCDS 4501A") OR (DCDS-4501A) OR (DCDS4501A)	14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

11	("DCDS 4501S")	0
12	(DCDS-4501S)	2
13	(DCDS4501S)	14
14	("DCDS 4501S") OR (DCDS-4501S) OR (DCDS4501S)	14
15	("RG 7596")	0
16	(RG-7596)	9
17	(RG7596)	15
18	("RG 7596") OR (RG-7596) OR (RG7596)	15
19	("MCDS 4409A")	0
20	(MCDS-4409A)	1
21	(MCDS4409A)	1
22	("MCDS 4409A") OR (MCDS-4409A) OR (MCDS4409A)	1
23	Polatuzumab vedotin OR POLIVY OR ("RO 5541077") OR (RO-5541077) OR (RO5541077) OR ("DCDS 4501A") OR (DCDS-4501A) OR (DCDS4501A) OR ("DCDS 4501S") OR (DCDS-4501S) OR (DCDS4501S) OR ("RG 7596") OR (RG-7596) OR (RG7596) OR ("MCDS 4409A") OR (MCDS-4409A) OR (MCDS4409A)	64°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 23 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trial Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	04.10.2023	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Anzahl Treffer
1	Polatuzumab vedotin	17
2	POLIVY	9
3	("RO 5541077")	0
4	(RO-5541077)	0
5	(RO5541077)	9
6	("RO 5541077") OR (RO-5541077) OR (RO5541077)	9
7	("DCDS 4501A")	0
8	(DCDS-4501A)	0
9	(DCDS4501A)	5

10	("DCDS 4501A") OR (DCDS-4501A) OR (DCDS4501A)	5
11	("DCDS 4501S")	0
12	(DCDS-4501S)	0
13	(DCDS4501S)	1
14	("DCDS 4501S") OR (DCDS-4501S) OR (DCDS4501S)	1
15	("RG 7596")	0
16	(RG-7596)	0
17	(RG7596)	0
18	("RG 7596") OR (RG-7596) OR (RG7596)	0
19	("MCDS 4409A")	0
20	(MCDS-4409A)	0
21	(MCDS4409A)	0
22	("MCDS 4409A") OR (MCDS-4409A) OR (MCDS4409A)	0
23	Polatuzumab vedotin OR POLIVY OR ("RO 5541077") OR (RO-5541077) OR (RO5541077) OR ("DCDS 4501A") OR (DCDS-4501A) OR (DCDS4501A) OR ("DCDS 4501S") OR (DCDS-4501S) OR (DCDS4501S) OR ("RG 7596") OR (RG-7596) OR (RG7596) OR ("MCDS 4409A") OR (MCDS-4409A) OR (MCDS4409A)	17°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 23 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/	
Datum der Suche	04.10.2023	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe	Anzahl Treffer
1	Polatuzumab vedotin	111 Ergebnisse für 64 Trials
2	POLIVY	16 Ergebnisse für 7 Trials
3	("RO 5541077")	0
4	(RO-5541077)	0
5	(RO5541077)	32 Ergebnisse für 10 Trials

6	("RO 5541077") OR (RO-5541077) OR (RO5541077)	32 Ergebnisse für 10 Trials
7	("DCDS 4501A")	0
8	(DCDS-4501A)	0
9	(DCDS4501A)	34 Ergebnisse für 9 Trials
10	("DCDS 4501A") OR (DCDS-4501A) OR (DCDS4501A)	34 Ergebnisse für 9 Trials
11	("DCDS 4501S")	0
12	(DCDS-4501S)	0
13	(DCDS4501S)	10 Ergebnisse für 3 Trials
14	("DCDS 4501S") OR (DCDS-4501S) OR (DCDS4501S)	10 Ergebnisse für 3 Trials
15	("RG 7596")	0
16	(RG-7596)	0
17	(RG7596)	0
18	("RG 7596") OR (RG-7596) OR (RG7596)	0
19	("MCDS 4409A")	0
20	(MCDS-4409A)	0
21	(MCDS4409A)	0
22	("MCDS 4409A") OR (MCDS-4409A) OR (MCDS4409A)	0
23	Polatuzumab vedotin OR POLIVY OR ("RO 5541077") OR (RO-5541077) OR (RO5541077) OR ("DCDS 4501A") OR (DCDS-4501A) OR (DCDS4501A) OR ("DCDS 4501S") OR (DCDS-4501S) OR (DCDS4501S) OR ("RG 7596") OR (RG-7596) OR (RG7596) OR ("MCDS 4409A") OR (MCDS-4409A) OR (MCDS4409A)	14 Ergebnisse für 65 Trials [°]
[°] Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 23 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

#	Publikation	Ausschlussgrund
1	Dietrich, S.; Tilly, H.; Morschhauser, F.; Sehn, L. H.; Friedberg, J.; Trněný, M.; Sharman, J. P.; Herbaux, C.; Burke, J. M.; Matasar, M.; Rai, S.; Izutsu, K.; Mehta-Shah, N.; Oberic, L.; Chauchet, A.; Jurczak, W.; Song, Y.; Greil, R.; Mykhalska, L.; Burgués, J.M.B.; Cheung, M. C.; Pinto, A.; Shin, H.-J.; Hapgood, G.; Munhoz, E.; Abrisqueta, P.; Gau, J.-P.; Hirata, J.; Jiang, Y.; Yan, M.; Lee, C.; Flowers, C.; Salles, G. Polatuzumab Vedotin + Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola-R-CHP) im Vergleich zu Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) bei Patient:innen mit unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL): Ergebnisse der Phase III POLARIX Studie. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 45, p.193–194, 2022. doi: 10.1159/000526456	A6 - Publikationstyp
2	Dietrich, Sascha; Tilly, Hervé; Morschhauser, Franck; Sehn, Laurie H.; Friedberg, Jonathan W.; Trněný, Marek; Sharman, Jeff; Herbaux, Charles; Burke, John M.; Matasar, Matthew; Rai, Shinya; Izutsu, Koji; Mehta-Shah, Neha; Oberic, Lucie; Chauchet, Adrien; Jurczak, Wojciech; Song, Yu Qin; Greil, Richard; Mykhalska, Larysa; Burgués, Juan Miguel Bergua; Cheung, Matthew C.; Pinto, Antonio; Shin, Ho-Jin; Hapgood, Greg; Munhoz, Eduardo; Salles, Gilles Polatuzumab vedotin plus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (pola-r-chp) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (r-chop) therapy in patients with previously untreated diffuse large b-cell lymphoma (dlbcl): results from the phase iii polarix study. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 45, p.164, 2022. doi: 10.1159/000521004	A6 - Publikationstyp
3	Flowers, Christopher; Tilly, Hervé; Morschhauser, Franck; Sehn, Laurie H.; Friedberg, Jonathan W.; Trněný, Marek; Sharman, Jeff P.; Herbaux, Charles; Burke, John M.; Matasar, Matthew; Rai, Shinya; Izutsu, Koji; Mehta-Shah, Neha; Oberic, Lucie; Chauchet, Adrien; Jurczak, Wojciech; Song, Yuqin; Greil, Richard; Mykhalska, Larysa; Bergua-Burgués, Juan	A6 - Publikationstyp

#	Publikation	Ausschlussgrund
	Miguel; Cheung, Matthew C.; Pinto, Antonio; Shin, Ho-Jin; Hapgood, Greg; Munhoz, Eduardo; Abrisqueta, Pau; Gau, Jyh-Pyng; Hirata, Jamie; Jiang, Yanwen; Yan, Mark; Lee, Calvin; Salles, Gilles ABCL-073 Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (Pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results From the Phase III POLARIX Study. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 22, p.S358-S359, 2022. doi: 10.1016/S2152-2650(22)01498-7	
4	Tilly, Hervé; Morschhauser, Franck; Sehn, Laurie H.; Friedberg, Jonathan W.; Trněný, Marek; Sharman, Jeff P.; Herbaux, Charles; Burke, John M.; Matasar, Matthew; Rai, Shinya; Izutsu, Koji; Mehta-Shah, Neha; Oberic, Lucie; Chauchet, Adrien; Jurczak, Wojciech; Song, Yuqin; Greil, Richard; Mykhalska, Larysa; Burgués, Juan Miguel Bergua; Cheung, Matthew C.; Pinto, Antonio; Shin, Ho-Jin; Hapgood, Greg; Munhoz, Eduardo; Costa, Pau Abrisqueta; Gau, Jyh-Pyng; Hirata, Jamie; Jiang, Yanwen; Yan, Mark; Lee, Calvin; Flowers, Christopher R.; Salles, Gilles The POLARIX Study: Polatuzumab Vedotin with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>Blood</i> , 138(SUPPL 2), 2021. doi: 10.1182/blood-2021-154729	A6 - Publikationstyp
5	Tilly, Hervé; Morschhauser, Franck; Sehn, Laurie H.; Friedberg, Jonathan W.; Trněný, Marek; Sharman, Jeff P.; Herbaux, Charles; Burke, John M.; Matasar, Matthew; Rai, Shinya; Izutsu, Koji; Mehta-Shah, Neha; Oberic, Lucie; Chauchet, Adrien; Jurczak, Wojciech; Song, Yuqin; Greil, Richard; Mykhalska, Larysa; Burgués, Juan Miguel Bergua; Cheung, Matthew C.; Pinto, Antonio; Shin, Ho-Jin; Hapgood, Greg; Munhoz, Eduardo; Abrisqueta, Pau; Gau, Jyh-Pyng; Hirata, Jamie; Jiang, Yanwen; Yan, Mark; Lee, Calvin; Flowers, Christopher; Salles, Gilles; Collins, Graham Polatuzumab Vedotin plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results from the Phase III POLARIX Study. <i>British Journal of Haematology</i> , 197(SUPPL 1), p.14–16, 2022. doi: 10.1111/bjh.18132	A6 - Publikationstyp
6	Song, Y.; Tilly, H.; Rai, S.; Zhang, H.; Jin, J.; Goto, H.; Terui, Y.; Shin, H. J.; Kim, W. S.; Cao, J.; et, al. Polatuzumab vedotin in previously untreated DLBCL: an Asia subpopulation analysis	A1 - Patientenpopulation

#	Publikation	Ausschlussgrund
	from the Phase 3 POLARIX trial. Blood, 141(16), p.1971–1981, 2023. doi: 10.1182/blood.2022017734	
7	Trneny, M.; Fogliatto, L.; Gardner, F.; Flinn, I.; Larouche, J-F; Haioun, C.; Canales, M.; Goto, H.; Hajek, R.; Salles, G.; et, al. ANALYSIS OF PERIPHERAL NEUROPATHY USING CLINICIAN-AND PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN THE POLARIX STUDY. HemaSphere, 6, p.2076–2077, 2022. doi: 10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8	A6 - Publikationstyp
8	Trneny, M.; Fogliatto, L.; Gardner, F. P.; Flinn, I. W.; Larouche, J-F; Haioun, C.; Albendea, M. A.C.; Goto, H.; Hajek, R.; Salles, G. A.; et, al. Analysis of peripheral neuropathy (PN) using clinician- and patient-reported outcomes (ClinRO and PRO) in the POLARIX study. Journal of Clinical Oncology, 40(16), 2022. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7561	A6 - Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	NCT04479267	Polatuzumab Vedotin and Combination Chemotherapy for the Treatment of Previously Untreated Double or Triple Hit Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04479267	A5 - Studientyp
2	NCT04665765	Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (PolaR-ICE) as Initial Salvage Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665765	A2 - Intervention
3	NCT01691898	A Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898	A2 - Intervention
4	NCT04833114	Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (Pola-R-ICE) Versus R-ICE Alone in Second Line Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04833114	A2 - Intervention
6	NCT04182204	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Compared to Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Alone in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04182204	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
7	NCT03677154	Trial of Mosunetuzumab (BTCT4465A) as Consolidation Therapy in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Following First-Line Immunochemotherapy and as Monotherapy or in Combination With Polatuzumab Vedotin in Elderly/Unfit Participants With Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677154	A2 - Intervention
8	NCT02600897	A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897	A5 - Studientyp
9	NCT04790903	A Study Evaluating the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Venetoclax in Combination With Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab (R) and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone (CHP) in Participants With Untreated BCL-2 Immunohistochemistry (IHC)-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790903	A5 - Studientyp
10	NCT02257567	A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567	A2 - Intervention
11	NCT04236141	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination With Bendamustine and Rituximab Compared With Bendamustine and Rituximab Alone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04236141	A2 - Intervention
12	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323	A5 - Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
13	NCT02729896	A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896	A2 - Intervention
14	NCT04624893	A Multicenter, Retrospective Observational Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Polatuzumab Vedotin [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04624893	A5 - Studientyp
15	NCT04607772	Study of Selinexor in Combination With Backbone Treatments or Novel Therapies In Participants With Relapsed or Refractory (RR) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04607772	A2 - Intervention
16	NCT04844866	Efficacy and Safety of MB-CART2019.1 vs. SoC in Lymphoma Patients [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844866	A2 - Intervention
17	NCT05006534	Polatuzumab Vedotin in Patients With Relapsed and Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05006534	A1 - Patientenpopulation
18	NCT04491370	Autologous Stem Cell Transplant Followed by Polatuzumab Vedotin in Patients With B-cell Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04491370	A2 - Intervention
19	NCT04332822	A Randomized, Multicenter, Phase III Trial Comparing Treatment With R-mini-CHOP With R-mini-CHP + Polatuzumab Vedotin in Patients With Diffuse Large Cell B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332822	A2 - Intervention
20	NCT04914741	A Multicentre, Parallel Arm, Open-label Trial of Frontline R-CHOP/Pola-RCHP and Glofitamab in Younger, Higher Risk Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04914741	A2 - Intervention
21	NCT04535102	POLA+BR for Relapsed or Refractory DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535102	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
22	NCT04594798	A Study of Polatuzumab Vedotin, Rituximab and Dose Attenuated CHP in Older Patients With DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594798	A1 - Patientenpopulation
23	NCT04231877	Polatuzumab Vedotin and Combination Chemotherapy for the Treatment of Untreated Aggressive Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231877	A5 - Studientyp
24	2015-001998-40	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND RITUXIM [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001998-40	A2 - Intervention
26	2018-001141-13	AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE Ib/II TRIAL EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF MOSUNETUZUMAB (BTCT4465A) IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN IN [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001141-13	A2 - Intervention
27	2018-001039-29	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF MOSUNETUZUMAB (BTCT4465A) IN COMBINATION WITH CHOP OR [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001039-29	A2 - Intervention
28	2014-001361-28	A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or ref [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28	A2 - Intervention
29	2015-004845-25	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and ritu [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
30	2015-001999-22	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22	A2 - Intervention
31	2011-004377-84	A randomized, open-label, multicenter, phase II trial evaluating the safety and activity of pinatuzumab vedotin (DCDT2980S) in combination with rituximab or polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combi [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84	A2 - Intervention
32	2020-003908-14	A pivotal Phase II randomised, multi-centre, open-label study to evaluate the efficacy and safety of MB-CART2019.1 compared to standard of care therapy in participants with relapsed/refractory diff [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003908-14	A2 - Intervention
33	2018-003727-10	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB PLUS GEMCITABINE PLUS OXALIPLATIN (R-GEMOX) VERSUS R-G [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003727-10	A2 - Intervention
34	2018-003889-14	R-MINI-CHOP versus R-MINI-CHP in combination with polatuzumab-vedotin, as primary treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma, ≥ 80 years, or frail ≥ 75 years – an open label randomized [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003889-14	A1 - Patientenpopulation
35	2019-000842-36	A Polatuzumab Vedotin Containing Chemo-Immunotherapeutic Regimen in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Unsuitable for Full Dose R-CHOP Therapy [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000842-36	A5 - Studientyp
36	NCT04479267	Polatuzumab Vedotin and Combination Chemotherapy for the Treatment of Previously Untreated Double or Triple Hit Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04479267	A5 - Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
37	NCT04882163	Study to Evaluate Tolerability of Iberdomide (CC-220) in Combination With Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab or Tafasitamab or Rituximab Plus Chemotherapy in B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04882163	A2 - Intervention
38	tno=R000050034	General Drug Use Surveillance (All-Patient Surveillance) of POLIVY for Intravenous Infusion 30 mg and 140 mg (polatuzumab vadotin genetical recombination) -Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma- [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000050034	A5 - Studientyp
39	apicCTI-184048	A phase II Study of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab plus Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184048	A5 - Studientyp
41	apicCTI-142580	Phase I Study of RO5541077 in Patients with B cell Non-Hodgkin s Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142580	A5 - Studientyp
42	NCT04665765	Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (PolaR-ICE) as Initial Salvage Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04665765	A2 - Intervention
43	NCT01992653	A Study of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab or Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992653	A5 - Studientyp
44	NCT01691898	A Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691898	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
45	NCT01290549	A Study of Escalating Doses of Polatuzumab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia and Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01290549	A1 - Patientenpopulation
46	NCT04833114	Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (Pola-R-ICE) Versus R-ICE Alone in Second Line Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04833114	A2 - Intervention
47	NCT04790903	A Study Evaluating the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Venetoclax in Combination With Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab (R) and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone (CHP) in Participants With Untreated BCL-2 Immunohistochemistry (IHC)-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790903	A5 - Studientyp
48	NCT04236141	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination With Bendamustine and Rituximab Compared With Bendamustine and Rituximab Alone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04236141	A2 - Intervention
49	NCT04182204	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Compared to Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Alone in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04182204	A2 - Intervention
50	NCT03677141	A Phase Ib/II Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With CHOP or CHP-Polatuzumab Vedotin in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03677141	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
51	NCT03677154	Trial of Mosunetuzumab (BTCT4465A) as Consolidation Therapy in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Following First-Line Immunochemotherapy and as Monotherapy or in Combination With Polatuzumab Vedotin in Elderly/Unfit Participants With Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03677154	A2 - Intervention
52	NCT03671018	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With Polatuzumab Vedotin in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03671018	A2 - Intervention
54	NCT02729896	A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729896	A2 - Intervention
55	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611323	A5 - Studientyp
56	NCT02600897	A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02600897	A5 - Studientyp
57	NCT02257567	A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257567	A2 - Intervention
58	NCT04624893	A Multicenter, Retrospective Observational Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Polatuzumab Vedotin [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04624893	A5 - Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
59	NCT04607772	Study of Selinexor in Combination With Backbone Treatments or Novel Therapies In Participants With Relapsed or Refractory (RR) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04607772	A2 - Intervention
60	2020-003908-14	A study to evaluate efficacy and safety of MB-CART2019.1 compared with usual medication for patients with diffuse large B-cell lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003908-14	A2 - Intervention
61	NCT04844866	Efficacy and Safety of MB-CART2019.1 vs. SoC in Lymphoma Patients [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04844866	A2 - Intervention
62	2020-003908-14	A study to evaluate efficacy and safety of MB-CART2019.1 compared with usual medication for patients with diffuse large B-cell lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003908-14	A2 - Intervention
63	NCT04491370	Autologous Stem Cell Transplant Followed by Polatuzumab Vedotin in Patients With B-cell Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04491370	A2 - Intervention
64	NCT04332822	A Randomized, Multicenter, Phase III Trial Comparing Treatment With R-mini-CHOP With R-mini-CHP + Polatuzumab Vedotin in Patients With Diffuse Large Cell B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04332822	A2 - Intervention
65	NCT04914741	A Multicentre, Parallel Arm, Open-label Trial of Frontline R-CHOP/Pola-RCHP and Glofitamab in Younger, Higher Risk Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04914741	A2 - Intervention
66	2018-003889-14	R-MINI-CHOP versus R-MINI-CHP in combination with polatuzumab-vedotin, as primary treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma, ≥80 years, or frail ≥75 years – an open label randomized Nordic Lymphoma Group phase III trial - NLG-LBC7 (POLAR BEAR) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003889-14	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
67	2018-003889-14	R-MINI-CHOP versus R-MINI-CHP in combination with polatuzumab-vedotin, as primary treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma, ≥80 years, or frail =75 years – an open label randomized Nordic Lymphoma Group phase III trial - NLG-LBC7 (POLAR BEAR) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003889-14	A2 - Intervention
68	2018-003889-14	R-MINI-CHOP versus R-MINI-CHP in combination with polatuzumab-vedotin, as primary treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma, ≥80 years, or frail =75 years – an open label randomized Nordic Lymphoma Group phase III trial - NLG-LBC7 (POLAR BEAR) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003889-14	A2 - Intervention
69	2019-000842-36	Polatuzumab vedotin combined with standard chemotherapy drugs in diffuse large B-cell lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000842-36	A5 - Studientyp
70	NCT04535102	POLA+BR for Relapsed or Refractory DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04535102	A1 - Patientenpopulation
71	NCT04594798	A Study of Polatuzumab Vedotin, Rituximab and Dose Attenuated CHP in Older Patients With DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04594798	A1 - Patientenpopulation
72	NCT04231877	Polatuzumab Vedotin and Combination Chemotherapy for the Treatment of Untreated Aggressive Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04231877	A5 - Studientyp
73	NCT04659044	Polatuzumab Vedotin, Venetoclax, and Rituximab and Hyaluronidase Human for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04659044	A2 - Intervention
74	NCT04659044	Polatuzumab Vedotin, Venetoclax, and Rituximab and Hyaluronidase Human for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659044	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
75	NCT04970901	A Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS 7) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970901	A2 - Intervention
76	NCT04882163	Study to Evaluate Tolerability of Iberdomide (CC-220) in Combination With Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab or Tafasitamab or Rituximab Plus Chemotherapy in B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882163	A2 - Intervention
77	NCT04913103	Study of PV in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With R/R MCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913103	A1 - Patientenpopulation
78	NCT01684020	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of ARTISS Human Fibrin Sealant as Used in External Rhinoplasty [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684020	A2 - Intervention
79	NCT01225354	Injectable Filler for Cheek Flattening [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225354	A1 - Patientenpopulation
80	NCT01614743	A Double-Blinded, Randomized Placebo Controlled Pilot Study Comparing the Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA Versus Saline Injections to the Cheek Region in Patients With Rosacea [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614743	A1 - Patientenpopulation
81	NCT01919359	A Study of Nutritional Supplementation in Altering Ecchymosis, Erythema and Health Outcomes Associated With Aesthetic Procedures [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01919359	A1 - Patientenpopulation
82	NCT01290549	A Study of Escalating Doses of Polatuzumab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia and Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290549	A5 - Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
83	NCT01992653	A Study of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab or Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992653	A5 - Studientyp
84	NCT03677141	A Phase Ib/II Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With CHOP or CHP-Polatuzumab Vedotin in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677141	A2 - Intervention
85	NCT05171647	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Mosunetuzumab in Combination With Polatuzumab Vedotin Compared to Rituximab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05171647	A2 - Intervention
86	NCT03467373	A Study of Glofitamab in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP), or Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (CHP) in Participants With Non-Hodgkin Lymphomas or With DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467373	A2 - Intervention
87	NCT03671018	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With Polatuzumab Vedotin in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671018	A2 - Intervention
88	NCT03533283	An Open-Label Phase IB/II Study of Glofitamab and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533283	A5 - Studientyp
89	NCT05260957	CAR-T Cell Therapy, Mosunetuzumab and Polatuzumab for Treatment of Refractory/Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05260957	A2 - Intervention
90	NCT05253495	Chemoradiotherapy With Targeted Immunotherapy in Pediatric Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05253495	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
91	NCT00668993	Randomized Clinical Trial Investigating Efficacy of EFT (Emotional Freedom Technique) for Food Cravings [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668993	A1 - Patientenpopulation
92	NCT05169658	Mosunetuzumab With or Without Polatuzumab Vedotin and Obinutuzumab for the Treatment of Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169658	A2 - Intervention
93	NCT04679012	Polatuzumab Vedotin in Combination With Chemotherapy in Subjects With Richter's Transformation [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04679012	A1 - Patientenpopulation
94	2021-000468-32	A phase II, open-label, study of polatuzumab-vedotin in combination with bendamustine and rituximab for patients with mantle cell lymphoma, who relapse after previous therapy with Bruton tyrosine k [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	A5 - Studientyp
95	NCT04970901	A Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS 7) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04970901	A2 - Intervention
96	ISRCTN11542980	Evaluating alternative treatment regimens for patients who have diffuse large B-cell lymphoma that is unsuitable for standard treatment [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.isrctn.com/ISRCTN11542980	A5 - Studientyp
97	NCT04913103	Study of PV in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With R/R MCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04913103	A1 - Patientenpopulation
98	?trialid=59256	A phase 3 study that will assess the safety and efficacy of Polatuzumab Vedotin in combination with R-Gemox vs only treatment with R-Gemox in patients having RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=59256	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
99	NCT05171647	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Mosunetuzumab in Combination With Polatuzumab Vedotin Compared to Rituximab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05171647	A2 - Intervention
100	NCT03533283	An Open-Label Phase IB/II Study of Glofitamab and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03533283	A2 - Intervention
101	2021-000468-32	Study for patients with mantle cell lymphoma (one type of lymphomas = lymph node cancer), aimed to answer the question if patients who relapse after previous therapy with Bruton tyrosine kinase inhibitor (type of biological treatment) will be beneficiary adding of polatuzumab vedotin (new type of biological treatment) to commonly used treatment with bendamustine and rituxima (combination of chemotherapy and biological treatment) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	A1 - Patientenpopulation
102	NCT04679012	Polatuzumab Vedotin in Combination With Chemotherapy in Subjects With Richter's Transformation [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04679012	A1 - Patientenpopulation
103	NCT05283720	A Study to Evaluate Adverse Events and Change in Disease Activity of Subcutaneous (SC) Epcoritamab in Combination With Oral and Intravenous Anti-Neoplastic Agents in Adult Participants With Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05283720	A2 - Intervention
104	NCT04884035	Study of Safety and Efficacy of Iberdomide (CC-220) and CC-99282 Combined With R-CHOP to Treat Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04884035	A2 - Intervention
105	NCT05349383	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05349383	A5 - Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
106	NCT05966233	R-DHAP vs POLA-R-DHAP Followed by Autologous Transplant as First Salvage Treatment in Patient With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05966233	A2 - Intervention
107	NCT05954910	A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Polatuzumab in Real World Clinical Practice Among Adult Chinese Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05954910	A5 - Studientyp
108	NCT06047080	An Open-Label Study Comparing Glofitamab and Polatuzumab Vedotin + Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone Versus Pola-R-CHP in Previously Untreated Patients With Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06047080	A2 - Intervention
109	NCT05798156	Rituximab in Combination With Glofitamab and Polatuzumab Vedotin in Patients With Previously Untreated Aggressive Large B-cell Lymphoma Ineligible for R-CHOP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05798156	A2 - Intervention
110	NCT05800366	A Phase II Study of Glofitamab Plus Polatuzumab-R-CHP for Patients With High-risk Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05800366	A5 - Studientyp
111	NCT05615636	A Phase II Trial of Mosunetuzumab, Polatuzumab, Tafasitamab, and Lenalidomide in Patients With Relapsed B-cell NHL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05615636	A5 - Studientyp
112	NCT06043674	A Phase 2 Study of Glofitamab as Monotherapy or in Combination With Polatuzumab Vedotin or Atezolizumab in Richter's Transformation [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06043674	A5 - Studientyp
113	NCT04323956	Parsaclisib With or Without Polatuzumab Vedotin Plus the Standard Drug Therapy in Patients With Newly Diagnosed, High Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04323956	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
114	NCT05868395	Efficacy of Polatuzumab, Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed/ Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05868395	A5 - Studientyp
115	NCT06015880	Testing the Combination of Anti-cancer Drugs Mosunetuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide for the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06015880	A5 - Studientyp
116	NCT05940064	Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Elderly Treatment-naive Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05940064	A5 - Studientyp
117	NCT05940051	Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05940051	A5 - Studientyp
118	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05633615	A2 - Intervention
119	NCT05498220	Polatuzumab Vedotin With R-GDP in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05498220	Abklärungsbedarf
120	NCT06050694	Feasibility Trial of Glofitamab in a Response Adapted Approach Incorporating Interim FDG PET and ctDNA to Optimize Primary Therapy of DLBCL (GRAIL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06050694	A2 - Intervention
121	NCT05482425	Autologous Facial Fat Grafting Study [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05482425	A1 - Patientenpopulati on
122	NCT06040320	Polatuzumab Vedotin (Pola) Plus Rituximab (R) in Patients With Post-transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06040320	A1 - Patientenpopulati on
123	NCT05410418	Mosunetuzumab and Polatuzumab Vedotin for Untreated Follicular Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05410418	A1 - Patientenpopulati on

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
124	2021-005725-24	This study is to evaluate the safety and tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005725-24	A2 - Intervention
125	NCT04884035	Study of Safety and Efficacy of Iberdomide (CC-220) and CC-99282 Combined With R-CHOP to Treat Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04884035	A2 - Intervention
126	NCT05171647	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER PHASE III STUDY EVALUATING EFFICACY AND SAFETY OF MOSUNETUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMPARISON WITH RITUXIMAB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE PLUS OXALIPLATIN IN PARTICIPANTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY AGGRESSIVE [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1991/en/	A2 - Intervention
127	NCT05966233	R-DHAP vs POLA-R-DHAP Followed by Autologous Transplant as First Salvage Treatment in Patient With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05966233	A1 - Patientenpopulation
128	NCT04833114	A trial looking at the effectiveness of combining standard R-ICE chemotherapy with another medicine (polatuzumab vedotin) for patients with diffuse large B cell lymphoma that has either, not responded to or returned, following the first treatment received [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.isrctn.com/ISRCTN13438605	A2 - Intervention
129	2019-002962-10	An unblinded study to compare the treatment success and tolerability of a chemotherapy consisting of a combination of rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide with and without the addition of polatuzumab vedotin in subject suffering from an aggressive lymphoma, a malignant disease of the lymphatic system [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002962-10	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
130	NCT03467373	A Study of Glofitamab in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP), or Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (CHP) in Participants With Non-Hodgkin Lymphomas or With DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03467373	A2 - Intervention
131	NCT05954910	A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Polatuzumab in Real World Clinical Practice Among Adult Chinese Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05954910	A5 - Studientyp
132	NCT06047080	An Open-Label Study Comparing Glofitamab and Polatuzumab Vedotin + Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone Versus Pola-R-CHP in Previously Untreated Patients With Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047080	A1 - Patientenpopulation
133	NCT05798156	A prospective multicenter phase 2 study of the chemotherapy-light combination of intravenous rituximab with the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin and the bispecific antibody glofitamab in previously untreated aggressive B-cell lymphoma patients above 60 years of age ineligible for a fully dose R-CHOP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003398-51	a1 - Patientenpopulation
134	NCT05798156	Rituximab in Combination With Glofitamab and Polatuzumab Vedotin in Patients With Previously Untreated Aggressive Large B-cell Lymphoma Ineligible for R-CHOP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05798156	A5 - Studientyp
135	jRCT1071220082	Polatuzumab vedotin plus R-CHP therapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1071220082	A5 - Studientyp
136	NCT05615636	A Phase II Trial of Mosunetuzumab, Polatuzumab, Tafasitamab, and Lenalidomide in Patients With Relapsed B-cell NHL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05615636	A5 - Studientyp
137	NCT06043674	A Phase 2 Study of Glofitamab as Monotherapy or in Combination With Polatuzumab Vedotin or Atezolizumab in Richter's Transformation [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06043674	A5 - Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
138	NCT04323956	Parsaclisib With or Without Polatuzumab Vedotin Plus the Standard Drug Therapy in Patients With Newly Diagnosed, High Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323956	A2 - Intervention
139	jRCT1031230035	Cost-effectiveness of Pola+R-CHP therapy for diffuse large B-cell lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1031230035	A4 - Endpunkte
140	NCT06015880	Testing the Combination of Anti-cancer Drugs Mosunetuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide for the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06015880	A5 - Studientyp
141	NCT05940064	Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Elderly Treatment-naive Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05940064	A5 - Studientyp
142	NCT05940051	Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05940051	A5 - Studientyp
143	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633615	A2 - Intervention
144	NCT05498220	Polatuzumab Vedotin With R-GDP in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05498220	A5 - Studientyp
145	NCT05169658	Mosunetuzumab With or Without Polatuzumab Vedotin and Obinutuzumab for the Treatment of Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05169658	A2 - Intervention
146	NCT05410418	Mosunetuzumab and Polatuzumab Vedotin for Untreated Follicular Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05410418	A2 - Intervention
147	NCT06040320	Polatuzumab Vedotin (Pola) Plus Rituximab (R) in Patients With Post-transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06040320	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
148	2019-002962-10	An open-label, prospective Phase III clinical study to compare polatuzumab vedotin plus rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide (Pola-R-ICE) with rituximab, ifosfamide, carboplatin and eto [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002962-10	A2 - Intervention
149	2022-003398-51	A prospective multicenter phase 2 study of the chemotherapy-light combination of intravenous rituximab with the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin and the bispecific antibody glofitamab in [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003398-51	A5 - Studientyp
150	2021-000468-32	A phase II, open-label, study of polatuzumab-vedotin in combination with bendamustine and rituximab for patients with mantle cell lymphoma, who relapse after previous therapy with Bruton tyrosine k [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	A1 - Patientenpopulation
151	2021-006030-40	EFFICACY OF POLATUZUMAB, BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA – A SINGLE CENTER PHASE II TRIAL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006030-40	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GO39942

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie POLARIX ist eine laufende, multizentrische und doppelblinde Phase III-Studie mit Polatuzumab Vedotin plus R-CHP (Pola+R-CHP) bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandeltem DLBCL. Die Studie umfasst insgesamt 1 000 Patienten und zwei Kohorten: eine globale Kohorte und für die Zulassung in China eine Erweiterungskohorte. Zunächst erfolgte die Rekrutierung von geplant 875 Patienten in die globale Kohorte (einschließlich China). Nach Abschluss der Rekrutierung in die globale Kohorte wurde die Rekrutierung in China fortgesetzt, bis die globale Kohorte und die chinesische Erweiterungskohorte zusammen 150 chinesische Patienten umfassten.</p> <p>Primäres Studienziel:</p> <p>Evaluation der Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin plus R-CHP (Pola + R-CHP) im Vergleich zu R-CHOP in Bezug auf das vom Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben (PFS, Progression free survival) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL).</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Evaluation der Wirksamkeit von Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP in Bezug auf die sekundären Wirksamkeitsendpunkte.</p> <p>Wichtige sekundäre Endpunkte, die Teil des hierarchischen Testverfahrens sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ereignisfreies Überleben (EFS-EFF) bestimmt durch den Prüfarzt - Rate des vollständigen Ansprechens (CR-Rate) am Ende der Behandlung mittels FDG-PET, bestimmt durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR) - Gesamtüberleben (OS, Overall survival) <p>Sekundäre Endpunkte, die nicht für multiples Testen adjustiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CR-Rate am Ende der Behandlung mittels FDG-PET gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt - Objektive Ansprechrates (ORR) am Ende der Behandlung mittels FDG-PET gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt und BICR - Rate des besten beobachteten Ansprechens (BOR), gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt - Progressionsfreies Überleben über 24 Monate (PFS24) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt - Krankheitsfreies Überleben (DFS) - Dauer des Ansprechens (DOR) - EFS_{all}

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - PRO-Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> o Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 der körperlichen Funktionsfähigkeit und Müdigkeit sowie im FACT-Lym LymS o Anteil der Patienten die eine relevante Verbesserung im EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym LymS aufweisen o EORTC QLQ-C30-Rate der behandlungsbezogenen Symptome und FACT/GOG-NTX Rate der peripheren Neuropathie <p><u>Pharmakokinetik</u></p> <p>Charakterisierung der Pharmakokinetik von Polatuzumab Vedotin.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasma- und/oder Serumkonzentration von Polatuzumab Vedotin verwandten Analyten zu bestimmten Zeitpunkten <p>Studienziel zur Verträglichkeit und Sicherheit</p> <p>Evaluation der Sicherheit von Pola + R-CHP im Vergleich mit R-CHOP.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit, Art und Schweregrad von UE, bewertet anhand der NCI-CTCAE v4.0 - Häufigkeit der peripheren Neuropathie und deren Schweregrad, bestimmt durch den NCI-CTCAE v4.0 - Häufigkeit und Art der Unterbrechung von Studienmedikation, Dosisreduktion und Verzögerung der Dosis aufgrund von UE - Dosisintensität der Studienmedikamente <p>Studienziel zur Immunogenität</p> <p>Evaluation der Immunantwort auf Polatuzumab Vedotin</p> <p>Explorative Studienziele</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Evaluation der Wirksamkeit von Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP in Bezug auf explorative Endpunkte</p> <p>PRO-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Skalen der EORTC QLQ-C30, der FACT-Lym LymS und FACT/GOG-NTX zur peripheren Neuropathie - Ausgewählte primäre und sekundäre Endpunkte (z. B. PFS, CR-Rate) unter Verwendung von alternativen Ansprechkriterien <p><u>Pharmakokinetik (PK)</u></p> <p>Evaluation potenzieller Beziehungen zwischen ausgewählten Kovarianten und Expositionen gegenüber Polatuzumab Vedotin,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Evaluation potenzieller Beziehungen zwischen Arzneimittel-expositionen und der Wirksamkeit und Sicherheit von Polatuzumab Vedotin.</p> <p>Beurteilung der PK bei Patienten mit hepatischer Beeinträchtigung, Beurteilung der PK bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.</p> <p><u>Immunogenität</u></p> <p>Evaluation potentieller Effekte von ADAs gegenüber Polatuzumab Vedotin</p> <p><u>Biomarker</u></p> <p>Identifikation von Biomarkern, die das Ansprechen auf Polatuzumab Vedotin vorhersagen (d. h. prädiktive Biomarker), die mit dem Fortschreiten zu einem schweren Krankheitszustand in Verbindung stehen (d. h. prognostische Biomarker), die mit erworbener Resistenz, sowie mit der Anfälligkeit für UE von Polatuzumab Vedotin in Zusammenhang stehen. Das Wissen und das Verständnis der Biologie der Erkrankung sollen ausgebaut werden.</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></p> <p>Evaluation des Gesundheitszustandes von Patienten, die mit Pola + R-CHP behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit R-CHOP behandelt wurden (EQ-5D-5L).</p> <p>Statistische Hypothese</p> <p>Die Nullhypothese (H0) für den primären Endpunkt der Wirksamkeit von Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP definiert durch PFS lautet, dass die Therapien gleich wirksam sind.</p> <p style="text-align: center;">$H_0: PFS_{\text{Pola+R-CHP}} = PFS_{\text{R-CHOP}}$</p> <p>Die Alternativhypothese (H1) lautet, dass die durch PFS definierte Wirksamkeit von $PFS_{\text{Pola+R-CHP}}$ größer ist als die von $PFS_{\text{R-CHOP}}$</p> <p style="text-align: center;">$H_1: PFS_{\text{Pola+R-CHP}} > PFS_{\text{R-CHOP}}$</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie GO39942 (POLARIX) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit zwei parallelen Therapiearmen (Pola + R-CHP und R-CHOP). Die Zuteilung erfolgte 1:1 in einen der beiden Studienarme. Ein Crossover in den Versuchsarm ist nicht erlaubt. Bei der Randomisierung wurden folgende Stratifizierungs-Faktoren berücksichtigt: geografische Region, IPI Score und „Bulky Disease“ (Details siehe Item 8).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 18.07.2017 wurde sechsmal geändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerung 1 - Version 2 vom 18.10.2017</p> <p>Änderungen gemäß den Empfehlungen des freiwilligen Harmonisierungsverfahren (VHP), wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterium für sexuelle Enthaltbarkeit bei Männern gemäß der Fachinformation von Vincristin und Cyclophosphamid aktualisiert - Klarstellung zur Sicherheit der Immunisierung mit Lebendimpfstoffen nach einer Rituximab-Therapie hinzugefügt - Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter, 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung und an Tag 1 jedes Therapiezyklus hinzugefügt <p>Protokolländerung 2 – Version 3 vom 03.08.2018</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt geändert:</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Text hinzugefügt, dass der Erhalt von Tumorproben für die zentrale pathologische Überprüfung keine Voraussetzung für die Aufnahme von Patienten ist - Einschlusskriterien für Frauen zur Empfängnisverhütung geändert, um zu präzisieren, wann Frauen auf eine Eizellspende verzichten müssen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppierung einiger Ausschlusskriterien zur Vereinfachung - Dosis und Dauer der zulässigen Anwendung von Kortikosteroiden zur Kontrolle der Lymphom-Symptome wurden präzisiert - Abschnitt eingefügt, der besagt, dass Patienten, die eine kurative Behandlung erhalten haben, sowie Patienten mit niedriggradigem Prostatakrebs im Frühstadium für eine Teilnahme an POLARIX in Frage kommen - Erläuternder Text hinzugefügt, dass der Ausschluss aufgrund aktiver Infektionen im Ermessen des Prüfarztes liegt. - Darüber hinaus wurden Aktualisierungen vorgenommen, um die Studie an die gängige klinische Praxis anzupassen <p>Protokolländerung 3 – Version 4 vom 09.10.2018</p> <p>Änderungen gemäß den Empfehlungen der VHP wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter, 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung und an Tag 1 jedes Zyklus der Therapie; Klarstellung Zyklus 1 bis 8 hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Der in Version 3 hinzugefügte Text, wonach der Ausschluss aufgrund aktiver Infektionen im Ermessen des Prüfarztes liegt, wurde entfernt. - Tippfehler im Produktnamen korrigiert <p>Protokolländerung 4 – Version 5 vom 03.12.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stichprobenumfang und Analyseplan für die Analyse der Subpopulation Asien wurden angepasst - Die geplante Futility-Analyse wurde gestrichen. Angesichts des Zeitpunkts, zu dem die Futility-Analyse durchgeführt werden sollte, wären alle Patienten in die POLARIX-Studie aufgenommen worden und hätten die Behandlung abgeschlossen. Die Durchführung der Futility-Analyse hätte die Aufnahme der Patienten in die Studie oder die Exposition der Patienten gegenüber der Studienbehandlung nicht verändert. Sie wurde daher gestrichen. - Die Begründung für die iDMC wurde aktualisiert, so dass nur noch die Sicherheit überwacht wird und nicht mehr auch die Wirksamkeit. <p>Darüber hinaus gab es weitere kleinere Änderungen am Studienprotokoll, für die auf das Studienprotokoll verwiesen wird.</p> <p>Protokolländerung 5 – Version 6 vom 10.12.2020</p> <p>Primär wurden statistische Überlegungen und der Analyseplan aktualisiert, wie nachstehend zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung des Zeitplans für die primäre Analyse, die sekundäre Wirksamkeitsanalyse und die Zwischen- und Endanalyse des Gesamtüberlebens - Der Zeitpunkt der primären Analyse wurde aktualisiert, so dass sie durchgeführt wird, wenn etwa 228 PFS-Ereignisse eingetreten sind und alle Patienten der globalen Studie für mindestens 24 Monate eingeschlossen waren, je nachdem was später eintritt. Die Anzahl der PFS-Ereignisse wurde so gewählt, dass eine statistische Aussagekraft von 80 % für die Ziel-Hazard Ratio (HR) bei der primären Analyse und 24 Monaten Nachbeobachtung zu erreichen war, da bei Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL die meisten Krankheitsrückfälle innerhalb dieses Zeitrahmens auftreten - Hierarchisches Testverfahren, einschließlich möglichen α-Recyclings, das zur Anpassung an mehrfach statistische Tests der primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitseindpunkte diente <p>Änderungen im Zusammenhang mit einem Protokollerklärungsschreiben (PCL):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Details eines PCL vom 12.05.2020: Das Schreiben wurde an Standorte versandt, an denen Patienten in die Studie aufgenommen wurden oder aktiv eine Studienbehandlung erhielten, und um das Protokoll aktualisiert, wenn die lokale Laborsensitivität für Hepatitis-B-DNA durch Polymerase Kettenreaktion (PCR) über 10 IU/ml lag. <p>Protokolländerung 6 – Version 7 vom 18.12.2020</p> <p>Primär wurden auf Ersuchen der VHP Erläuterungen bezüglich der Sensitivität lokaler Labore für Hepatitis-B-DNA mittels PCR hinzugefügt. Es wurde klargestellt, dass die Änderungen sich auf die Patienten in der chinesischen Erweiterungskohorte beziehen. Darüber hinaus wurden weitere Zusammenhänge zu den statistischen Überlegungen und Analyseplänen aufgenommen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unterschriebene Einverständniserklärung - Zuvor unbehandelte Patienten mit CD20-positivem DLBCL, dies schließt eine der folgenden Diagnosen nach der Klassifikation der Welt Gesundheitsorganisation (WHO) 2016 ein: <ul style="list-style-type: none"> o DLBCL, nicht anderweitig klassifiziert (NOS) einschließlich Keimzentrum-B-Zell-Typ und aktivierter B-Zell-Typ o T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom o Epstein-Barr Virus-positives DLBCL, NOS o ALK-positives großzelliges B-Zell Lymphom o HHV8-positives DLBCL, NOS o Hochgradiges B-Zell Lymphom mit MYC und BCL-2 und/oder BCL-6 Translokationen (Double Hit oder Triple Hit Lymphom) o Hochgradiges B-Zell Lymphom, NOS - Verfügbarkeit von archiviertem oder frisch entnommenem Tumorgewebe vor Studieneinschluss <p>Zur retrospektiven, zentralen Überprüfung der Diagnose müssen ein Pathologiebericht und ein Gewebblock zur Verfügung stehen.</p> <p>Bevorzugt werden in Formalin fixierte und in Paraffin eingebettete Gewebelöcke; In Ländern mit anderen Fixiermitteln wird dieses akzeptiert und vermerkt.</p> <p>Wenn kein Gewebblock verfügbar ist, werden min. 15 ungefärbte Objektträger oder frisch geschnittene serielle Schnitte, vorzugsweise mit einer Blockstanze akzeptiert. Ist kein oder unzureichendes archiviertes Gewebe verfügbar, wird Tumorgewebe aus einer Biopsie beim Screening gewonnen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wenn eine gezielte Überprüfung des eingereichten Materials nicht möglich ist, werden gefärbte Objektträger der Diagnosestellung und/oder zusätzliche Tumorgewebeproben angefordert.</p> <p>Der Erhalt von Tumorproben oder die zentrale Überprüfung der Diagnose war nicht erforderlich vor Studieneinschluss.</p> <ul style="list-style-type: none"> - IPI Score von 2–5 - Der Patient musste zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zwischen 18 und 80 Jahre alt sein und den Vorgaben des Studienprotokolls einschließlich der PRO-Messungen entsprechen - ECOG-PS von 0, 1, oder 2 - Lebenserwartung \geq 12 Monate - Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion, die durch ein bildgebendes Verfahren (CT oder MRI) größer als 1,5 cm in ihrer längsten Dimension eingestuft wurde - Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) \geq 50 % bei kardialer multiple-gated acquisition (MUGA)-Scan oder Herzechokardiogramm (ECHO) - Adäquate hämatologische Funktion (abgesehen von zugrundeliegenden Erkrankungen, hervorgerufen z. B. durch erhebliche Knochenmarksbeteiligung oder ein sekundärer Hypersplenismus bei Beteiligung der Milz am DLBCL, gemäß Einschätzung des Prüfarztes), definiert wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> o Hämoglobin \geq 9,0 g/dL ohne Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats 14 Tage vor der ersten Behandlung o ANC \geq 1.000/μL o Thrombozytenzahl \geq 75.000/μL - Frauen im gebärfähigen Alter: Einverständnis zum Verzicht auf (heterosexuellen) Geschlechtsverkehr oder die Anwendung von Verhütungsmethoden mit einer Versagensrate von unter 1 % pro Jahr für die Dauer der Behandlung und mindestens 12 Monate nach der zuletzt verabreichten Dosis des Studienmedikaments. Zustimmung zum Verzicht auf Eizellenspende während dieses Zeitraums. <ul style="list-style-type: none"> o Eine Frau wird als gebärfähig betrachtet, wenn nach der Menarche, noch nicht in der Postmenopause (\geq 12 ununterbrochene Monate Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und sich keiner chirurgischen Sterilisation (Entfernung von Eierstöcken und/oder Gebärmutter) unterzogen hatte. o Beispiele für Empfängnisverhütungsmethoden mit einer Versagensrate von weniger als 1 % pro Jahr, sind die bilaterale Ligatur der Eileiter, die Sterilisation des Mannes, hormonelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungsmittel, die den Eisprung hemmen, Hormon- und Kupferspirale</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Zulässigkeit der sexuellen Abstinenz wird in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder postovulatorische Methoden) und Entzugsmethoden sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. <ul style="list-style-type: none"> - Bei gebärfähigen Frauen musste ein negativer Serum-Schwangerschaftstest in den 7 Tagen vor Beginn der Medikation vorgelegt werden. Frauen, die als nicht gebärfähig gelten, müssen keinen Schwangerschaftstest durchführen. - Für Männer: Zustimmung zur Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder Verpflichtung zur Verwendung von Kondomen und Einverständnis zum Verzicht auf Samenspende. <p>Bei weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Partnerinnen müssen die Männer während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Rituximab-Dosis und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis des verblindet verabreichten Vincristin/Placebo, Polatumumab Vedotin/Placebo oder Cyclophosphamid enthaltsam bleiben, um eine Exposition des Embryos für die Dauer der Schwangerschaft zu vermeiden. Der Verzicht zur Samenspende erstreckt sich ebenfalls auf diesen Zeitraum.</p> <p>Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz wird in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder postovulatorische Methoden) und Entzugsmethoden sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden zur Verhinderung einer Medikamentenexposition</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche Patienten, die ihre Fruchtbarkeit erhalten wollen, vor Behandlungsbeginn Samen in einer Samenbank einlagern <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, auf die eins der folgenden Kriterien zutrifft, werden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontraindikation gegen einen der Bestandteile von R-CHOP, einschließlich vorherigem Erhalt von Anthrazyklinen, oder schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf humanisierte oder murine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>monoklonale Antikörper oder eine bekannte Sensibilität oder Allergie gegen murine Produkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorangegangene Organtransplantation - Diagnostizierte Periphere Neuropathie > Grad 1 oder eine demyelinisierende Form der Charcot-Marie-Tooth-Krankheit - Vorgeschichte indolenter Lymphome - Folgende Diagnosen: Follikuläres Lymphom Grad 3B; B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar mit Merkmalen zwischen DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom (Grauzonen-Lymphom); primäres mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell Lymphom; Burkitt-Lymphom; ZNS-Lymphom (primär oder sekundäre Beteiligung), primäres DLBCL mit Ergussbildung und primäres kutanes DLBC - Vorherige Behandlungen mit zytotoxischen Arzneimitteln innerhalb der letzten 5 Jahre vor Screening, unabhängig der Erkrankung (z. B. Krebs, rheumatoide Arthritis) oder vorherige Anwendung eines Anti-CD20-Antikörpers - Vorherige Anwendung eines monoklonalen Antikörpers innerhalb der 3 Monate vor Beginn von Zyklus 1; jede Prüfmedikation oder Impfung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn von Zyklus 1; - Vorherige Strahlentherapie der Mediastinal-/Perikardregion - Vorherige Behandlung von DLBCL. - Verwendung von Kortikosteroiden > 30 mg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, mit Ausnahme zur Kontrolle der Lymphom-Symptome (z. B. rheumatoide Arthritis), dabei muss nachweislich eine stabile Dosis über eine Dauer von 4 Wochen vor Beginn des 1. Zyklus verwendet werden - Patienten, die während des Screenings eine Kontrolle der Lymphom-Symptome benötigen erhalten Steroide wie folgt: Bis zu 30 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent von Screening bis zum Abschluss des Stagings (nicht als Teil der Vorphasenbehandlung) War vor Beginn der Studienbehandlung eine Glukokortikoid-Behandlung mit höherer Dosierung dringend erforderlich um die Lymphom-Symptome zu kontrollieren, so wird die Behandlung mit > 30-100 mg/Tag Prednison oder einem Äquivalent abgeschlossen. Die Dosis kann maximal 7 Tage lang als Vorphase der Behandlung gegeben werden. Im Rahmen der Vorphasenbehandlung durfte kein Vincristin verabreicht werden. - Vorgeschichten einer anderen bösartigen Erkrankung, die die Einhaltung des Protokolls oder die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einem kurativ behandelten Basal- oder Plattenepithelkarzinom, einem Karzinom oder Melanom der Haut oder einem In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Studie waren teilnahmeberechtigt ○ Patienten mit einer bösartigen Erkrankung, die in kurativer Absicht behandelt wurden und deren Malignom ≥ 2 Jahre vor der Aufnahme in die Studie remissionsfrei blieb, waren teilnahmeberechtigt. ○ Patienten mit niedriggradigem Prostatakrebs im Frühstadium (Gleason-Score 6 oder darunter, Stadium 1 oder 2), die zu keinem Zeitpunkt vor der Studie eine Therapie benötigten waren teilnahmeberechtigt - Hinweise auf signifikante, unkontrollierte Begleiterkrankungen, die die Einhaltung des Protokolls oder die Ergebnisinterpretation beeinträchtigen könnten, einschließlich signifikanter Herz-Kreislauf-Erkrankungen (New York Heart Association Klasse III oder IV, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina) oder Lungenerkrankungen (einschließlich obstruktive pulmonale Erkrankungen und eine Vorgeschichte von Bronchospasmen) - Kürzlich durchgeführte größere Operationen (innerhalb von 4 Wochen vor Beginn von Zyklus 1), die nicht zur Diagnosestellung dienten - Anamnesen oder Vorhandensein eines auffälligen EKG, das nach Ansicht des Prüfenden klinisch signifikante EKG-Anomalien einschließlich kompletter Linksschenkelblock, Herzblock zweiten oder dritten Grades, oder Anzeichen eines frühen Myokardinfarkts aufzeigen - Bekannte aktive bakterielle, virale, pilzartige, mykobakterielle, parasitäre oder andere Infektionen (ausgenommen Pilzinfektionen des Nagelbetts) bei Studieneinschluss oder signifikante Infektionen innerhalb von 2 Wochen vor Beginn des 1. Zyklus - Klinisch signifikante Lebererkrankungen, einschließlich aktiver viraler oder anderer Hepatitis, aktueller Alkoholmissbrauch oder Zirrhose - Illegaler Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening nach Ermessen des Prüfarztes - Einer der folgenden abnormalen Laborwerte (es sein denn die Abnormalität ist auf ein vorliegendes Lymphom zurückzuführen):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ INR oder PT > 1,5 x der obere Grenzwert des Referenzbereichs (ULN) bei fehlender therapeutischer Antikoagulation ○ PTT oder aPTT > 1,5 x ULN bei Fehlen eines Lupus-Antikoagulans ○ AST und ALT im Serum $\geq 2,5$ x ULN ○ Gesamtbilirubin $\geq 1,5$ x ULN <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit dokumentierter Gilbert-Krankheit können aufgenommen werden, wenn das Gesamtbilirubin $\leq 3,0$ x ULN ○ Serum Kreatinin Clearance < 40 mL/min - Patienten mit Verdacht auf aktive oder latente Tuberkulose (bestätigt durch einen positiven Interferon-Gamma-Freisetzungstest) - Positives Testergebnis für eine chronische Hepatitis-B-Infektion - Patienten mit okkulten oder früherer Hepatitis-B-Infektion können eingeschlossen werden, wenn die DNS des Hepatitis-B-Virus (HBV) zum Zeitpunkt des Screenings nicht nachweisbar ist. Diese Patienten müssen bereit sein, sich monatlichen DNS-Testungen und bei Bedarf einer angemessenen antiviralen Therapie zu unterziehen. - Positives Testergebnis für Hepatitis C - Patienten mit positivem Hepatitis-C-Virus (HCV) Antikörper können nur teilnehmen, wenn die PCR negativ für HCV-RNA war - Bekannter seropositiver HIV-Status in der Vorgeschichte - Bei Patienten mit unbekanntem HIV-Status wurde ein HIV-Test beim Screening durchgeführt, wenn das nach den örtlichen Vorschriften erforderlich war - Positives Ergebnis für das humane T-Lymphotrophe-1-Virus (HTLV-1) - HTLV-Tests waren für Patienten an Studienzentren in endemischen Ländern (Japan und Melanesien und Ländern in der Karibik, Südamerika, Mittelamerika und Afrika südlich der Sahara) durchzuführen - Patienten mit einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie in der Vorgeschichte - Schwangerschaft oder Stillzeit oder die Absicht während der Studie schwanger zu werden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wird von der Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt.</p> <p>An der Studie nehmen 211 Studienzentren in 22 Ländern teil, unterteilt in 3 Regionen:</p> <p>USA/Kanada/Australien/West Europa</p> <p>Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, USA</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Asien: China, Japan, Südkorea, Taiwan</p> <p>Rest der Welt Brasilien, Tschechien, Neuseeland, Polen, Russland, Türkei, Ukraine</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Interventionen</u></p> <p>Die Prüfpräparate (IMPs) dieser Studie sind Polatuzumab Vedotin und ein Placebo für Polatuzumab Vedotin, Vincristin und ein Placebo für Vincristin, sowie Rituximab, kombiniert mit einer Standard-Chemotherapie.</p> <p>Die Patienten erhalten eine der zwei folgenden Chemoimmuntherapien:</p> <p>Arm A Pola + R-CHP (Interventionsarm) 6 Zyklen (à 21 Tage), in denen an Tag 1 jeweils folgende Studienmedikation IV verabreicht wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab Vedotin 1,8 mg/kg • Placebo für Vincristin • Rituximab 375 mg/m² • Cyclophosphamide 750 mg/m² • Doxorubicin 50 mg/m² <p>Arm B R-CHOP (Kontrollarm) 6 Zyklen (à 21 Tage), in denen an Tag 1 jeweils folgende Studienmedikation IV verabreicht wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für Polatuzumab Vedotin • Vincristin 1,4 mg/m² • Rituximab 375 mg/m² • Cyclophosphamide 750 mg/m² • Doxorubicin 50 mg/m² <p>In beiden Studienarmen erhielten die Patienten im Anschluss 2 weitere Zyklen (à 21 Tage) mit Rituximab als Monotherapie.</p> <p>Als Begleitmedikation wurden 100 mg Prednison an den Tagen 1-5 oral verabreicht (alternativ Prednisolon 100 mg/Tag oral oder Methylprednisolon 80 mg/Tag IV; Hydrocortison darf nicht als Ersatz verwendet werden). Bei Patienten die zur Kontrolle der Lymphom-Symptome Steroide erhalten, werden diese nicht als Teil der Studienbehandlung geführt.</p> <p>Folgende Reihenfolge der Administration der Studienmedikamente war zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prednison 2. Rituximab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Polatuzumab Vedotin (bzw. Polatuzumab Vedotin-Placebo)</p> <p>4. Die Administration von Vincristin (bzw. Vincristin-Placebo), Cyclophosphamide und Doxorubicin konnten nach den Vorgaben des jeweiligen Studienzentrums erfolgen.</p> <p>Die Studienbehandlung muss innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung beginnen, es sei denn der medizinische Monitor genehmigte einen anderen Beginn.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <p>PFS, bestimmt durch den Prüfarzt, ist definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs nach Lugano-Klassifikation 2014 für maligne Lymphome (Cheson et al.) oder dem Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem was früher eintritt.</p> <p>Patienten ohne Progression der Erkrankung, Rezidiv oder Tod bis zum Clinical Data Cut-Off werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung ohne Progression zensiert. Für den Fall, dass nach Baseline keine weitere Tumorbewertung erfolgte oder diese als nicht auswertbar klassifiziert wurden, werden die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <p>Wichtige sekundäre Endpunkte, die Teil des hierarchischen Testverfahrens sind, sind Folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ereignisfreies Überleben aufgrund der Wirksamkeit, wie vom Prüfarzt bestimmt, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum frühesten Auftreten eines der folgenden Fälle: <ul style="list-style-type: none"> o Progression/Rezidiv o Tod jeglicher Ursache o Beginn einer Anti-Lymphom-Therapie aus nicht im Protokoll spezifiziertem Grund (NALT) o Resterkrankung nach Therapieende (unabhängig davon, ob eine NALT begonnen wurde oder nicht) - CR-Rate am Ende der Behandlung (PET-CT), bestimmt durch BICR, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem CR am Ende der Behandlung gemessen über ein PET-CT, welches durch das BICR bewertet wurde. - OS, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache). Patienten die bis zum Clinical Data Cut-Off der Analyse nicht verstorben sind, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten (Dokumentation durch den Prüfarzt). <p>➔ Adjustierung von α</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere sekundäre Zielkriterien, die ohne Adjustierung für multiples Testen ausgewertet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CR-Rate zum Ende der Behandlung beurteilt durch den Prüfarzt anhand des FDG-PET, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem CR am Ende der Behandlung gemessen über ein PET-CT, welches durch den Prüfarzt bewertet wurde. - Objektive Ansprechrate (ORR) zum Ende der Behandlung (EOT) beurteilt durch den Prüfarzt und den BICR anhand des FDG-PET - Beste Gesamtansprech-Rate (BOR) beurteilt durch den Prüfarzt - PFS-Rate 24 Monate nach der Randomisierung (PFS24) beurteilt durch den Prüfarzt. PFS24 wird über die Kaplan-Meier Methode geschätzt. - Krankheitsfreies Überleben (DFS) beurteilt durch den Prüfarzt, definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten CR-Dokumentation und dem Datum von Rückfall oder Tod (unabhängig von der Todesursache). Patienten ohne Rückfall oder Tod nach CR werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert - Dauer des Ansprechens (DOR) beurteilt durch den Prüfarzt, definiert als Zeitraum zwischen dem Erstauftreten der Remission (vollständig oder partiell) und einem PFS-Ereignis. Patienten mit PR oder CR, aber ohne PFS-Ereignis, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert - Ereignisfreies Überleben aus allen Gründen (EFS_{all}) beurteilt durch den Prüfarzt, definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und Progression Rezidiv, Tod (unabhängig von der Todesursache) oder dem Beginn einer NALT (Dokumentation durch den Prüfarzt). Patienten ohne entsprechendes Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert - Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) bewertet anhand der Subskala <i>Müdigkeit</i> und der Subskala <i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i> des EORTC QLQ-C30 und des FACT-Lym LymS - Anteil der Patienten, die nennenswerte Verbesserungen der Subskala <i>Müdigkeit</i> und der Subskala <i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i> im EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym LymS erzielt haben - EORTC QLQ-C30 zur Bewertung behandlungsbedingter Symptome sowie der funktionellen Bewertung der Krebstherapie; FACT/GOG-NTX zur Bewertung des Anteils der peripheren Neuropathie

		<p>Erhebungen zur Messung der primären und sekundären Endpunkte</p> <p>Jeder messbare Tumorbefall muss zum Screening dokumentiert werden und bei jeder nachfolgenden Tumorbewertung erneut untersucht werden. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt anhand körperlicher Untersuchungen, diagnostischer CT-Scans (oder MRI-Scans), PET-CT-Scans und Untersuchungen des Knochenmarks durch den Prüfarzt. Dabei werden die Lugano-Kriterien angewandt.</p> <p>PET-CT und dedizierte CT-Scans werden beim Screening und 6–8 Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung durchgeführt. Eine Zwischenbewertung erfolgt nach Zyklus 4, einschließlich PET-CT und dediziertem CT. Ist aufgrund der örtlichen Gegebenheiten die Durchführung beider nach Zyklus 4 nicht möglich, so wurde nur ein PET-CT (bevorzugt) oder nur ein CT durchgeführt. Während des Nachbeobachtungszeitraums werden alle 6 Monate CT-Scans (d. h. in den Monaten 6, 12, 18 und 24) bis zum Ende von Jahr 2 der Nachbeobachtungszeit (ca. 2,5 Jahre nach der ersten Dosis) in der Klinik durchgeführt. Hierbei werden Hals, Brust, Bauch und Becken untersucht. In den Jahren 3, 4 und 5 des Follow-Ups werden CT-Scans im Abstand von 12 Monaten durchgeführt. Wird die Erkrankung in zusätzlichen Bereichen festgestellt, so werden diese in nachfolgenden Untersuchungen ebenfalls betrachtet.</p> <p>Das Ansprechen der Therapie wurde am Ende der Behandlung evaluiert. Wenn ein Patient früher aufhört, erfolgt die Evaluation früher. Nach Therapieabschluss werden alle Patienten durch Klinikbesuche 2 Jahre lang alle 3 Monate und danach alle 6 Monate bis Monat 60 nachbeobachtet. Bei jedem Besuch bis zur Beurteilung im Jahr 5, Monat 60 (oder bis zum Fortschreiten der Krankheit, falls zuvor eingetreten) werden u. a. körperliche sowie, hämatologische und biochemische Untersuchungen, sowie Messungen der Vitalparameter und B-Symptome (z. B. Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Fieber) durchgeführt. Nach den 5 Jahren werden die Patienten hinsichtlich Überleben und Einleitung einer neuen Anti Lymphomtherapie (NALT) durch telefonischen Kontakt etwa alle 6 Monate bis zum Ende der Studie, der Rücknahme der Einwilligungserklärung oder den Tod befragt. Nach Fortschreiten der Erkrankung, werden die Patienten hinsichtlich des Überlebens, unerwünschter Ereignisse und die Einleitung eine NALT-Therapie befragt.</p> <p>Die Sicherheit wird überwacht, indem alle unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abnormalitäten durch körperliche Untersuchungen und Laboruntersuchungen, sowie durch die Erhebung der Vitalzeichen dokumentiert werden. Die Einteilung entsprechender Ereignisse erfolgt anhand des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Laborsicherheitserhebungen beinhalten hämatologische und blutchemische Untersuchungen und Testungen der Immunparameter.</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PRO Daten werden über folgende Instrumente erhoben: EORTC QLQ-C30 Fragebogen, FACT-Lym LymS, FACT/GOG-NTX und den EQ-5D-5L Fragebogen. Die Fragebögen (ggf. übersetzt in die jeweilige Landessprache) sollten zu bestimmten Zeitpunkten im Rahmen der Studie vollständig ausgefüllt werden. Um die Validität der Fragebögen zu gewährleisten und den Datenanforderungen der Gesundheitsbehörden zu entsprechen, mussten die Instrumente angewandt werden, bevor der Patient Informationen zu seinem aktuellen Gesundheitszustand oder einer Studienmedikation erhielt. Wenn möglich sollten die PROs vor allen Nicht-PROs erhoben werden. Die PROs wurden jeweils an Tag 1 folgender Behandlungszyklen erhoben: Zyklus 1, 2, 3 und 5. Darüber hinaus wurde der FACT/GOG-NTX zusätzlich zu den Zyklen 4, 6, 7 und 8 erhoben. Zudem sollte der Patient bei Behandlungsabbruch und zu verschiedenen Zeitpunkten der Nachbeobachtung (alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren und alle 12 Monate in den folgenden 3 Jahren) die PROs beantworten.</p> <p>Die Fragebögen werden in Papierform ausgehändigt und durch das Zentrumspersonal in die Studiendatenbank eingetragen.</p> <p>Zur Überwachung von Sicherheit und Wirksamkeit wurde ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (iDMC) eingerichtet. Alle Analysen zur Überprüfung durch das iDMC werden von einem unabhängigen Datenkoordinierungszentrum (IDCC) durchgeführt. Mitglieder des iDMC sind nicht angestellt beim Sponsor und dem Studienleitungsteam und befolgen eine Charta nach der ihre Rollen und Verantwortlichkeiten festgelegt wurden. Der iDMC überprüft die unverblindeten Sicherheitszusammenfassungen und die Zusammenfassungen der wichtigsten Wirksamkeits-Endpunkte, die von einem unabhängigen Datenkoordinierungszentrum (iDCC) erstellt wurden.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Zensurtabellen, um die Wirksamkeitsanalyse von PFS und ereignisfreiem Überleben für Wirksamkeitsursachen (EFS-EFF) darzustellen - EFS_{all} wird mit denselben Methoden analysiert wie PFS, da beide Endpunkte in der ITT-Population ausgewertet werden - Für die Time-to-Event-Endpunkte, bei denen die mediane Überlebenszeit voraussichtlich nicht erreicht wird, werden 1-Jahres und 2-Jahres-Raten berichtet - Die Population der Immunogenitätsanalyse wurde aktualisiert und umfasst nun alle eingeschlossenen Patienten, die min. eine ADA-Bestimmung im Serum aufweisen. - Weitere kleinere Änderungen wurden vorgenommen, um Klarheit und Konsistenz zu verbessern
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Fallzahlbestimmung von PFS in der globalen Studie</u></p> <p>Es war geplant, 875 Patienten für die Studie zu rekrutieren. Der Stichprobenumfang basiert auf folgenden Annahmen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsverhältnis 1:1 bei Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP - Die geplante Rekrutierung für die globale Studie soll in voraussichtlich 23 Monaten abgeschlossen sein, was zu einer monatlichen Rekrutierung von 38 Patienten beiträgt. - Einseitiger Log-Rank-Test - 80%ige Power bei einem Signifikanzniveau von 2,5 % - 31%ige Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression, eines Rückfalls oder des Todes, d. h. das PFS-HR von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP beträgt 0,69. - Das PFS im Kontrollarm folgt einer stückweisen Exponentialverteilung, wobei die Hazard-Rate $h(t)$ anhand historischer R-CHOP-Daten geschätzt wird $h(t)=0,018217$ für t zwischen Monat 1 und 6 $h(t)=0,031606$ für t zwischen Monat 6 und 9 $h(t)=0,018519$ für t zwischen Monat 9 und 12 $h(t)=0,011737$ für t zwischen Monat 12 und 24 $h(t)=0,005636$ für t zwischen Monat 24 und 36 $h(t)=0,005958$ für t nach 36 Monaten <p>Auf Grundlage dieser Annahmen zur Hazard-Rate für den Kontrollarm und einem HR von 0,69 wird erwartet, dass sich die 3-Jahres-PFS-Rate von 62 % (in GOYA-Studie bei Patienten mit IPI 2–5, die R-CHOP erhielten) auf 72 % verbessert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde mit der Annahme einer Dropout Rate von 5 % in beiden Behandlungsarmen gerechnet <p>Auf Grundlage dieser Annahmen sind etwa 228 vom Prüfer bewertete PFS-Ereignisse erforderlich, um ein HR von 0,69 für das PFS zu ermitteln (3-Jahres-PFS-Rate von 62 % bis 72 %), mit 80 % Power für die primäre Analyse des PFS. Der minimal nachweisbare Unterschied (MDD) für das PFS-HR in der primären PFS-Analyse beträgt 0,771 (d. h. 22,9% geringeres Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung, eines Rückfalls oder des Todes). Es wird erwartet, dass sich das 3-Jahres-PFS von 62 % auf 70 % unter der MDD verbessert. Es wird erwartet, dass in den 38 Monaten nach Aufnahme der ersten Patienten 228 PFS-Ereignisse zu beobachten sind.</p> <p><u>Fallzahlbestimmung von OS in der globalen Studie</u></p> <p>Die Überlegungen zur Stichprobengröße für das OS basieren ebenfalls auf den Patienten der globalen Studie. Die abschließende OS-Analyse wird im Juni 2022 erfolgen, also etwa 36 Monate, nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde. Eine formelle OS-Zwischenanalyse wird nur dann zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse durchgeführt, wenn die PFS-Wirksamkeitsgrenze überschritten wird und die anderen sekundären Endpunkte, die in hierarchischer Reihenfolge höher</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>als OS sind, die entsprechenden Signifikanzniveaus erreicht haben. Die Überlegungen zum Stichprobenumfang basieren auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsverhältnis 1:1 bei Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP - Einseitiger Log-Rank-Test - 80%ige Power bei einem Signifikanzniveau von 2,0 % - Eine 27%ige Verringerung des Sterberisikos, d. h. der OS-HR von Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP beträgt 0,73 - Das OS im Kontrollarm folgt einer Exponentialverteilung mit einer Hazard-Rate von 0,006923 - Es wurde mit einer jährlichen Dropout Rate von 1,5 % für beide Behandlungsarme gerechnet <p>Auf Grundlage dieser Annahmen werden etwa 134 und 178 OS-Ereignisse bei der Zwischen- bzw. Endanalyse beobachtet. Die Power für die Entdeckung eines HR von 0,73 bei der finalen Analyse beträgt 52 % und der entsprechende MDD für das OS-HR beträgt 0,74.</p> <p><u>Fallzahlbestimmung der asiatischen Subpopulation</u></p> <p>Nach Abschluss der globalen Rekrutierung werden weitere chinesische Patienten für die China-Erweiterungskohorte rekrutiert. Insgesamt werden etwa 150 chinesische Patienten in die globale Studienpopulation und die chinesische Erweiterungskohorte aufgenommen. Mit den Patienten der anderen asiatischen Länder/Regionen (d. h. Hongkong, Japan, Südkorea und Taiwan) werden insgesamt etwa 281 Patienten in die asiatische Teilpopulation aufgenommen.</p> <p>Ziel der Analyse dieser Subpopulation ist die Bewertung des Behandlungseffekts von Pola + R-CHP im Vergleich zu R-CHOP in der asiatischen Subpopulation. Bewertet werden soll hiermit die Konsistenz des Behandlungseffekts zwischen der asiatischen Teilpopulation und der globalen Population zum Zweck der Zulassung in China.</p> <p>Die Analyse des PFS in der Subpopulation Asien wird durchgeführt, wenn etwa 69 PFS-Ereignisse in dieser Teilpopulation aufgetreten sind. Bei insgesamt 69 PFS-Ereignissen in der asiatischen Teilpopulation wird eine Wahrscheinlichkeit von etwa 80 % erreicht, eine mindestens 50%ige Risikoreduktion des PFS zu beobachten. Die Daten der Patienten der Erweiterungskohorte in China werden nicht in die Analysen der globalen Phase der Studie einbezogen, sondern mit den Daten der asiatischen Patienten aus der globalen Phase der Studie kombiniert und als Analyse der asiatischen Subpopulation in einem separaten CSR dargestellt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Für den primären Endpunkt des PFS sind keine Zwischenanalysen geplant. Eine formale OS-Zwischenanalyse wird zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse nur durchgeführt, wenn die PFS-Wirksamkeitsgrenze überschritten wird und die anderen sekundären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Endpunkte, die in der Hierarchie höher als OS sind, die entsprechenden Signifikanzniveaus erreicht haben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird mit einem Interaktiven (Voice/Web) Response System (IxRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierte, permutierte Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 Die Stratifizierung erfolgt gemäß den folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> - IPI Score (IPI 2 gegenüber 3–5) - Bulky Disease, definiert als Läsion $\geq 7,5$ cm (vorhanden gegenüber nicht vorhanden) - Geographische Region (USA; Westeuropa, Kanada und Australien gegenüber Asien gegenüber dem Rest der Welt)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IxRS durchgeführt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung zur Behandlung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt gegenüber der zugewiesenen Behandlung verblindet. Patienten erhielten entweder Polatumumab Vedotin oder Vincristin und das entsprechende Placebo des Wirkstoffs, dem sie nicht zugewiesen wurden. Proben zur Beurteilung der PK und der Immunantwort mussten zur Aufrechterhaltung der Verblindung auch von Patienten im Kontrollarm entnommen werden, obwohl eine Auswertung dieser Testergebnisse nicht für die sichere Durchführung der Studie oder korrekte Interpretation der Studiendaten benötigt werden. Die für die Prüfung von PK und Immunantwort verantwortlichen Labore wurden entblindet, um die entsprechenden Proben zu identifizieren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aufgrund der doppelblinden Studie sind die Mitarbeiter des Prüfzentrums, mit Ausnahme des unverblindeten Pharmazeuten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht über die Behandlungszuweisung der einzelnen Patienten informiert.</p> <p><u>Polatuzumab Vedotin bzw. Polatuzumab Vedotin-Placebo:</u></p> <p>Die Dosierung, Vorbereitung und Verabreichung für Polatuzumab Vedotin sowie dem Placebo sind identisch. Nach der Vermischung mit sterilem Wasser für Injektionszwecke und zur Verdünnung im Infusionsbeutel wird isotonische Natriumchloridlösung (0,9 % NaCl), die entweder 0,45 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose enthält (Polatuzumab Vedotin/Placebo) über eine IV-Infusion mit einem speziellen Standard Verabreichungsset mit 0,2 µm oder 0,22 µm-Inline Filter nach den patientenspezifischen Dosierungen verabreicht.</p> <p><u>Vincristin bzw. Vincristin-Placebo:</u></p> <p>Die Dosierung, Vorbereitung und Verabreichung für Vincristin und sowie dem Placebo sind identisch. Das Placebo für Vincristin ist eine normale Kochsalzlösung. Die Administration erfolgt mittels IV über ca. 10–30 Minuten und wird an Tag 1 von Zyklus 1–6 gemäß den Richtlinien für die Vorbereitung, Verabreichung und Lagerung, die in der jeweiligen Packungsbeilage enthalten sind, verabreicht.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <p>In der primären Analyse der Studie wird die Gleichheit der PFS-Verteilung beim Pola + R-CHP gegenüber R-CHOP getestet:</p> <p>H0: $PFS_{\text{Pola+R-CHP}} = PFS_{\text{R-CHOP}}$ VERSUS</p> <p>H1: $PFS_{\text{Pola+R-CHP}} > PFS_{\text{R-CHOP}}$</p> <p>Der Vergleich erfolgt mittels eines einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test auf dem 0,025 Niveau. Die Stratifikationsfaktoren wurden unter 8b angeführt.</p> <p>Mittels Kaplan-Meier (KM) Kurven werden die PFS-Verteilungen für die Behandlungsarme dargestellt. Der Behandlungseffekt wird mittels stratifizierter Cox-Proportional-Hazard Analyse als HR inklusive 95%iger Konfidenzintervalle ausgedrückt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass der mediane PFS zum Zeitpunkt des primären klinischen Datenschnitts der Studie erreicht wird, daher werden zusätzlich die 1- und 2-Jahres-Raten zur Beschreibung des PFS herangezogen.</p> <p>Außerdem werden die Ergebnisse einer nicht-stratifizierten Analyse vorgelegt.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <p><i>Hierarchisches Testverfahren:</i></p> <p>Um das Auftreten eines Typ I Fehlers bei einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,025$ zu kontrollieren, wird ein hierarchisches Testverfahren mit α Recycling angewendet, um so für multiples Testen zu kontrollieren. Folgende Testhierarchie und der Plan zur α-Aufteilung ist im Folgenden dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das primäre Zielkriterium PFS nach Prüfarzt in der ITT-Population wird auf $\alpha=0,025$ getestet. Wenn der einseitige

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>p-Wert < 0,025 ist, wird die Nullhypothese 1) verworfen und daraus geschlossen, dass Pola + R-CHP die Dauer des PFS im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert. Wenn die PFS-Hypothese in 1) nicht verworfen wird, werden die wichtigsten sekundären Endpunkte in der ITT-Population nicht formell getestet.</p> <p>2. Wenn die PFS-Hypothese in 1) verworfen wird, wird ein formaler statistische r-Test des EFS-EFF nach Prüfarzt in der ITT-Population zwischen den beiden Armen auf einem Niveau von $\alpha=0,025$ mittels stratifizierten Log-Rank-Test mit den unter 8b genannten Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Ist der p-Wert < 0,025, so wird die Nullhypothese in 2) verworfen und es wird daraus geschlossen, dass Pola + R-CHP die Dauer des EFS-EFF im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert. Wenn die EFS-EFF-Hypothese in 2) nicht verworfen wird, werden die EOT-CR-Rate nach BICR und OS in der ITT nicht formell getestet.</p> <p>3. Wenn sowohl die PFS-Hypothese in 1) als auch die EFS-EFF-Hypothese in 2) verworfen werden, wird für die EOT-CR-Rate nach BICR im ITT ein stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test mit den unter 8b aufgeführten Stratifikationsfaktoren mit einem einseitigen Wert von $\alpha=0,005$ durchgeführt. Ist das Ergebnis der EOT-CR-Rate nach BICR statistisch signifikant, wird daraus der Schluss gezogen, dass Pola + R-CHP die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer CR bei EOT gegenüber der Kontrollgruppe erhöht</p> <p>4. Wenn sowohl die PFS-Hypothese in 1) als auch die EFS-EFF-Hypothese in 2) verworfen werden, wird für das OS ein Log-Rank-Test mit den unter 8b genannten Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Wenn die EOT-CR-Rate nach BICR in 3) statistisch signifikant ist, wird das OS einseitig mit $\alpha=0,025$ getestet, andernfalls wird das OS mit einem einseitigen $\alpha=0,02$ getestet. Wenn das OS-Ergebnis statistisch signifikant, wird daraus der Schluss gezogen, dass Pola + R-CHP die Dauer des Überlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert.</p> <p>5. Wenn EOT CR in 3) bei einem einseitigen $\alpha=0,005$ nicht abgelehnt wird, aber OS in 4) in ITT bei einem einseitigen Wert von 0,02 statistisch signifikant ist, wird die EOT-CR-Rate nach BICR in ITT bei einem einseitigen Wert von 0,025 erneut getestet.</p> <p>Das Vorgehen ist in der folgenden Abbildung dargestellt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A["1) PFS by investigator at α = 0.025"] --> B["If 1) positive"] B --> C["2) EFS_eff by investigator at α = 0.025"] C --> D["If 2) positive"] D -- "α = 0.005" --> E["3) EOT CR rate by BICR"] D -- "α = 0.02" --> F["4) OS"] E -- "If 3) positive, recycle α = 0.005" --> C F -- "If 4) positive, recycle α = 0.02" --> C </pre> </div> <p>Die weiteren sekundären Endpunkte: CR-Rate zum Behandlungsende mittels PET-CT erhoben durch den Prüfarzt, ORR zum Ende der Behandlung, BOR, EFS_{all}, DFS, DOR und die PRO-Endpunkte werden ohne Adjustierung für multiples Testen analysiert. Alle soeben genannten Analysen basieren auf den Beurteilungen des Prüfarztes.</p> <p><i>Auswertungsmethodik je Endpunkt:</i></p> <p>CR-Rate zum Behandlungsende mittels PET-CT</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT-Population - CR-Rate und 95 %-KI mittels Clopper-Pearson für die Behandlungsarme - 95 %-KI für den Unterschied der CR-Rate zwischen den beiden Behandlungsarmen nach Wilson-Methode - Die CR-Rate wird mit dem CMH-Test zwischen den Behandlungsgruppen verglichen (stratifiziert nach den Faktoren unter 8b) <p>ORR am Ende der Behandlung mittels PET-CT</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT-Population - ORR und 95 %-KI mittels Clopper-Pearson für jeden Behandlungsarm - 95 %-KI für die Differenz der ORR zwischen den beiden Behandlungsarmen nach Wilson-Methode - Vergleich der ORR-Rate zwischen den beiden Armen mittels CMH-Test (stratifiziert nach den Faktoren unter 8b) <p>BOR nach Prüfarzt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gleiches Vorgehen wie bei „ORR am Ende der Behandlung mittels PET-CT“ <p>EFS – aus Gründen der Wirksamkeit (EFS-EFF)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - EFS-EFF-Schätzer basieren auf KM-Methode - 95 %-KI für Median auf Grundlage der Methode von Brookmeyer und Crowley - HR und 95 %-KI werden anhand einer Cox-Regression berechnet (stratifiziert nach den Faktoren unter 8b) <p>PFS-Rate nach 24 Monaten (PFS24)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT-Population - PFS-Raten nach 24 Monaten nach KM-Methode - 95 %-KI auf Grundlage der Normalannäherung mit Standardfehlern nach der Greenwood-Methode - Unterschied des PFS24 zwischen den beiden Behandlungsgruppen informell mittels z-Test mit den Standardfehlern für die KM-Annäherung mittels der Greenwood-Methode <p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT-Population - Gleiche Methodik wie bei EFS-EFF - Cut-off Datum der finalen OS in Juni 2022 - Formelle OS-Zwischenanalyse zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse nur, wenn PFS-Wirksamkeitsgrenze überschritten wird und andere sekundäre Endpunkte mit höherem hierarchischem Stand als OS das entsprechende Signifikanzlevel erreicht haben. - Wird OS-Zwischenanalyse durchgeführt, wird Haybittle-Peto Grenze mit $\alpha=0,001$ genommen, um für Typ I Fehler in der Gruppenanalyse des OS zu kontrollieren <p>DFS</p> <ul style="list-style-type: none"> - KM-Methode - Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen mittels stratifiziertem und nicht-stratifiziertem log-rank Test <p>DOR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse gemäß den Methoden bei DFS <p>EFS – Alle Ursachen (EFS_{all})</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gleiches Vorgehen wie bei „EFS – aus Gründen der Wirksamkeit (EFS-EFF)“ <p>PRO</p> <ul style="list-style-type: none"> - EORTC QLQ-C30-Skalen und FACT-Lym LymS - Zusammenfassende Statistiken (Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum) der Punktzahl(en) und Änderung(en) der Punktzahl(en) vom Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt nach Behandlungsgruppen werden dargestellt. - Mixed-Effects-Modelle mit wiederholten Messungen werden angewendet für den Vergleich der Behandlungsarme <p>TTD</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Analyse anhand EORTC QLQ-C30 für körperliche Funktion und Fatigue Skala, sowie für die FACT-Lym LymS Skala. - HR für die Verschlechterung wird anhand eines stratifizierten Cox Proportional Hazards Modells bewertet, es wird ebenso ein 95 %-KI für das HR dargestellt. Anhand der KM-Analyse werden 1- und 2-Jahres-Raten dargestellt sowie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (falls erreicht) für jeden Behandlungsarm inkl. KM Kurven. Patienten, die zum Zeitpunkt des clinical data cut-offs keine Verschlechterung aufweisen, werden zum letzten nicht fehlenden Bewertungstermin zensiert. Patienten ohne post-baseline Erhebung, werden zur Randomisierung zensiert. <p>Responderanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl und Anteil der Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung werden für die EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion und Fatigue Skalen, sowie die FACT-Lym LymS nach Behandlungsarm zusammengefasst. - 95 %-KI für den Anteil werden nach Clopper-Pearson für jeden Behandlungsarm berechnet. Die Differenz in den Anteilen zwischen den zwei Behandlungsarmen wird mittels zweiseitigem 95 %-KI basierend auf einer Normalapproximation der Binomialverteilung berechnet. <p>Behandlungsbezogene Symptome und periphere Neuropathie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Werden mittels mixed effects model für wiederholte Messungen dargestellt, um EORTC QLQ-C30 behandlungsbezogene Symptome und die FACT/GOG-Ntx Scores für periphere Neuropathie zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen. - Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nach Zeitpunkten und deren 95 %-KI werden dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden Sicherheitsanalysen durchgeführt für folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE - UE nach Intensität - Tod - UE die zum Tod führen - SUE - SUE in Zusammenhang mit der Studienbehandlung - UE, die zum Abbruch der Behandlung führen - UE die zur einer Dosisänderung führen - UE von besonderem Interesse - Klinische Laborwerte <p>Eine Subgruppenanalyse von Sicherheitsendpunkten wurde für Geschlecht und Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Subgruppenanalysen wurden für den Endpunkt PFS durchgeführt. Die Dauer des PFS wurde dabei in folgenden Subgruppenvariablen untersucht: demografische Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Zugehörigkeit), prognostische Ausgangsmerkmale (einschließlich, aber nicht beschränkt auf ECOG-PS, Ursprungszelle, bestimmt durch Genexpressionsprofilierung, IPL, aaIPL, Ko-Expression von BCL-2 und MYC durch Immunohistochemie (Doppelexpressor-Lymphom) sowie MYC und BCL-2- und/oder BCL-6-Translokationen durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (hochgradiges B-Zell-Lymphom)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pola + R-CHP: a) 500 b) 496 c) 500 R-CHOP: a) 500 b) 497 c) 500
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Datenschnitt: 15.06.2022</u> <u>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben</u> Pola + R-CHP (n=57) Krankheitsprogression, n=12 UE, n=12 Arztentscheidung, n=12 Tod, n=12 Wunsch des Patienten, n=7 Andere, n=2 R-CHOP (n=69) Krankheitsprogression, n=18 UE, n=19 Arztentscheidung, n=15 Tod, n=4 Wunsch des Patienten, n=10 Andere, n=3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind</u></p> <p>Pola + R-CHP (n=88) Arztentscheidung, n=3 Tod, n=68 Wunsch des Patienten, n=12 Lost To Follow-Up, n=4 Andere, n=1</p> <p>R-CHOP (n=100) Arztentscheidung, n=4 Tod, n=79 Wunsch des Patienten, n=14 Lost To Follow-Up, n=3 Andere, n=0</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Studienpatienten: 15.11.2017 Letzter Besuch eines Studienpatienten: noch laufend Clinical cut-off Datum: <ul style="list-style-type: none"> - 28.06.2021 (Primärer Datenschnitt) - 25.02.2022 (Nicht präspezifizierte Analyse für OS) - 15. Juni 2022 (finale Analyse für OS)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Bei GO39942 (POLARIX) handelt es sich um eine laufende Studie. Das voraussichtliche Studienende ist für den Zeitpunkt geplant, an dem jeder Patient entweder das Follow-Up beendet oder die Studie abgebrochen hat. Dies wird 65 Monate nach Einschluss des ersten Patienten erwartet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>acMMAE: nicht-konjugiertes MMAE; ADA: Anti Drug-Antikörper; BICR: Unabhängige Überprüfung; BOR: Beste beobachtete Reaktion; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplette Remission, CT: Computertomographie, DFS: Erkrankungsfreies Überleben; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zellen Lymphom; DOR: Dauer des Ansprechens; ECHO Herzechokardiogramm; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFSall: Ereignisfreies Überleben aller Ursachen, EFS-EFF: Wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben; EFS-EOT: Am Behandlungsende orientiertes ereignisfreies Überleben Behandlungsende; EKG: Echokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core, Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; EOT: Behandlungsende; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; HTLV-1: Humanes T-Lymphotrophe-1-Virus, iDCC: Unabhängiges Datenkoordinierungszentrum; iDMC: Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss; IMPs: Prüfpräparate; IPI: Internationaler Prognostischer Index; IRR: Infusionsbedingte Reaktion; IV: Intravenös; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; MMAE: Monomethyl-Auristatin E; MRI: Magnetresonanztomographie; MUGA: Multiple-gated acquisition; NALT: Neue anti-Lymphom-Beahndlung; NOS: Ohne weitere Spezifikationen; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PCL: Protokollerklärungsschreiben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS24: PFS-Rate 24 Monate nach Randomisierung; PK: Pharmakokinetik; PO: Peroral; PRO: Patienten relevante Ergebnisse; Pola: Polatumab Vedotin; R-CHOP: Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; R-CHP: Rituximab; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normalwerts; VHB: Freiwilliges Harmonisierungsverfahren; WHO: Welt Gesundheitsorganisation</p>		

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

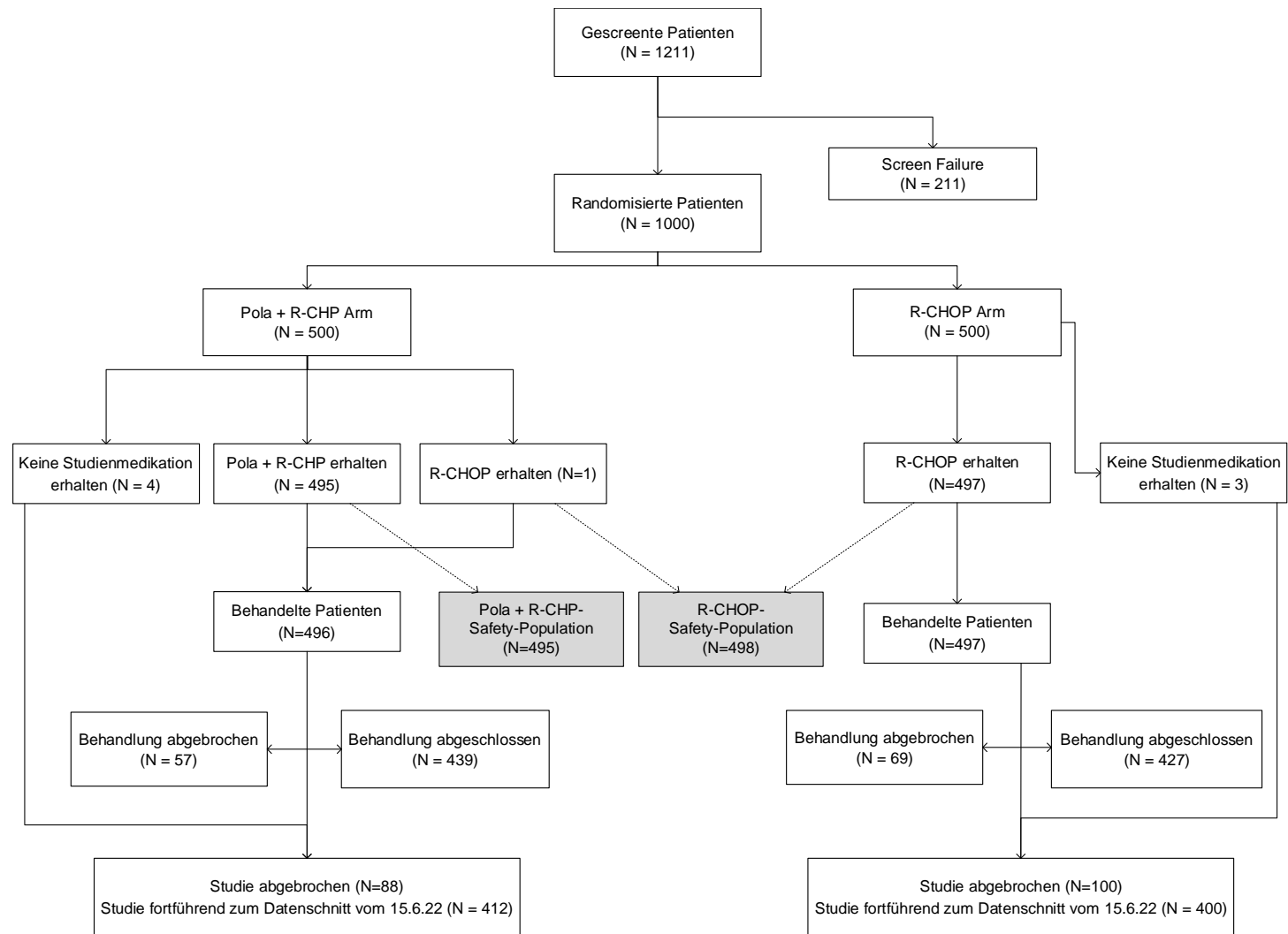


Abbildung 4-8: Patientenfluss der Studie GO39942

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POLARIX

Studie: POLARIX (GO39942)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protocol - 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) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA – Version 7 (40)	Prot
STATISTICAL ANALYSIS PLAN - 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) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA – Version 4 (44)	SAP
Primary CSR - Study GO39942 (POLARIX) – 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) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Report No. 1106275 - October, 2021 (36)	CSR1
Final OS Update CSR - Study GO39942, (POLARIX) 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) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Report No. 1116774 September 2022 (38)	CSR2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

POLARIX ist eine randomisierte Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

Geeignete Patienten wurden mittels Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert. Das Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet unter Verwendung der Stratifizierungsfaktoren IPI, Bulky Disease und geografische Region.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

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

- ja** **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurden unter Verwendung des IxRS durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren (mit Ausnahme des unverblindeten Apothekers), den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

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

- ja** **unklar** **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine randomisierte kontrollierte, verblindete Phase III-Studie. Die Patienten waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Patienten mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine randomisierte kontrollierte, verblindete Phase III-Studie. Die Studienzentren waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Studienzentren mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studie verblindet war und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse des Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Die Studie wurde verblindet durchgeführt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben (DFS, DFS-Rezidivrate)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Bei der Analyse des Endpunktes krankheitsfreies Überleben werden alle randomisierten Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Komponenten Tod und Rezidiv erfolgte anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien (10). Alle randomisierten Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Trotz des armübergreifend hohen Anteils an Patienten mit einer kompletten Remission kann eine relevante Verzerrung aufgrund der Definition der Analysepopulation nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse des Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Komponenten Tod und Progression erfolgte anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien (10). Der Prüfarzt war verblindet. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In der Analyse des Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Die Zensurierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der vier Komponenten (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod, (3) Initiierung einer neuen Anti-Lymphomtherapie und (4) positives Biopsieergebnis nach Behandlungsende erfolgte anhand von klar definierten, objektiven Kriterien. Der Prüfarzt war verblindet. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS, FACT/GOG-NTX, EQ-5D-VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
In der Analyse des Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer
Gruppeneinteilung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Responderanalysen wurden nicht für alle Instrumente und Subskalen explizit im Protokoll oder
Statistischen Analyseplan definiert. Da die geforderte Responseschwelle von 15 % des Skalenniveaus
angesetzt wurde, wird nicht von einer ergebnisorientierten Berichterstattung ausgegangen.

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

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte wurden verblindet erhoben. Es gab keinerlei Hinweise auf eine
ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig
eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / UE von speziellem Interesse**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

POLARIX ist eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety-Population. Sie bezog sich auf alle Patienten der globalen Studie, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Aufgrund der vergleichbaren Behandlungsdauer wird die Darstellung von Raten als adäquat betrachtet.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Population. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.