

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	17
4.2.1 Fragestellung.....	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	18
4.2.3 Informationsbeschaffung	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	20
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.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	47
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	49
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT.....	67
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	79
4.3.1.3.3 Verträglichkeit – RCT	89

4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT.....	109
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	118
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	118
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	118
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	118
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	119
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	119
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	119
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	122
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	122
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	122
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	122
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	123
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	124
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	124
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	125
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	126
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	126
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	126
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	127
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	127
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	127
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	128
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	128
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	129
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	129
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	130
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	136
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	136
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	136
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	136
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	137
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	137
4.6	Referenzliste.....	138
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	143
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	147
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	152

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	157
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	177
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	240
Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen.....	263

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.....	19
Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen auf Basis der IPD-Meta-Analyse der Studien GO29365 und YO41543 in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in mindestens einem Arm bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen	39
Tabelle 4-4: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests	41
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCT mit Pola+BR – GO29365, YO41543 und IPD-Meta-Analyse.....	55
Tabelle 4-13: ITT- und Safety-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-14: Mediane Behandlungsdauer und Anzahl der Zyklen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-17: Navigierbare Übersicht der Ergebnisse aus GO29365, YO41543 sowie der IPD-Meta-Analyse.....	66
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	70
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR	70
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR – GO29365 und YO41543	72

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543	75
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben	79
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR	80
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR – GO29365 und YO41543	81
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543	84
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit	89
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit Pola+BR	92
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt generelle Verträglichkeit – GO29365	94
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt generelle Verträglichkeit – YO41543	95
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Spezifische Verträglichkeit – GO29365.....	96
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Spezifische Verträglichkeit – YO41543.....	98
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt generelle Verträglichkeit – IPD-Meta-Analyse GO29365 & YO41543.....	100
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Spezifische Verträglichkeit – IPD-Meta-Analyse GO29365 & YO41543	103
Tabelle 4-34 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Patientenpopulationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543	110
Tabelle 4-35 Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für die Patientenpopulationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543	111
Tabelle 4-36 Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen	112
Tabelle 4-37: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543.....	114
Tabelle 4-38: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Geschlecht aus der IPD-Meta-Analyse für 3L+ DLBCL.....	116
Tabelle 4-39: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Alter aus der IPD-Meta-Analyse für 3L+ DLBCL	117
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	119
Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	120
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	120

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	121
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	121
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	123
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	124
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	124
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	125
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-51: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domänen Mortalität und Morbidität auf Basis der IPD-Meta-Analyse 2L DLBCL.....	132
Tabelle 4-52: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domäne Verträglichkeit auf Basis der IPD-Meta-Analyse 2L DLBCL.....	133
Tabelle 4-53: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domänen Mortalität und Morbidität auf Basis der IPD-Meta-Analyse 3L+ DLBCL	134
Tabelle 4-54: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domäne Verträglichkeit auf Basis der IPD-Meta-Analyse 3L+ DLBCL.....	135
Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	136
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GO29365	178
Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie YO41543 (POLAROSE).214	
Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GO29365 & YO41543.....	241
Tabelle 4-59 (Anhang): Verzerrungspotential Verträglichkeitsendpunkte	248

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Abbildung 4-2: GO29365 Studiendesign der Phase II.....	58
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 21. Oktober 2021 – GO29365 – 2L DLBCL.....	73
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 21. Oktober 2021 – GO29365 – 3L+ DLBCL.....	73
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 07. Februar 2022 – YO41543 – 2L DLBCL.....	74
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 07. Februar 2022 – YO41543 – 3L+ DLBCL.....	74
Abbildung 4-7: Forest-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543 – 2L DLBCL (Heterogenität: $P=0,2619$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2=20,57\%$).....	76
Abbildung 4-8: Forest-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543 – 3L+ DLBCL (Heterogenität: $P=0,2061$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2=37,44\%$).....	77
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT– IPD-Meta-Analyse – 2L DLBCL	78
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT– IPD-Meta-Analyse – 3L+ DLBCL	78
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus RCT, Datenschnitt 21. Oktober 2021 – GO29365 – 2L DLBCL.....	82
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus RCT, Datenschnitt 21. Oktober 2021 – GO29365 – 3L+ DLBCL.....	82
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus RCT, Datenschnitt 07. Februar 2022 – YO41543 – 2L DLBCL.....	83
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus RCT, Datenschnitt 07. Februar 2022 – YO41543 – 3L+ DLBCL.....	83
Abbildung 4-15: Forest-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543 – 2L DLBCL (Heterogenität: $P=0,0947$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2=64,18\%$).....	85
Abbildung 4-16: Forest-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543 – 3L+ DLBCL (Heterogenität: $P=0,1387$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2=54,38\%$).....	86
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT– IPD-Meta-Analyse – 2L DLBCL	87
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT– IPD-Meta-Analyse – 3L+ DLBCL	87

Abbildung 4-19: Forest-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE in der Subgruppe Geschlecht aus der IPD-Meta-Analyse für 3L+ DLBCL (Heterogenität [Männlich / Weiblich]: $P=0,4149 / 0,4687$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2=0,00 \% / 0,00 \%$).....	116
Abbildung 4-20: Forest-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE in der Subgruppe Alter aus der IPD-Meta-Analyse für 3L+ DLBCL (Heterogenität [$< 65 / \geq 65$]: $P=0,6809 / 0,7064$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2=0,0 \% / 0,0 \%$)	117
Abbildung 4-21: Patientenfluss der GO29365 Studie	213
Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie YO41543 (POLAROSE).....	239

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
2L	Zweite Behandlungslinie
3L+	Dritte und spätere Behandlungslinie
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
AST	Aspartat-Aminotransferase
BG	Bendamustin, Obinutuzumab
BR	Bendamustin, Rituximab
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (Complete response)
CSR	Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomographie
DILI	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug-induced liver injury)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
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)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FACT/GOG-NTX	Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-colony stimulating factor)
HR	Hazard ratio
ICH	International Conference on Harmonization
IPI	Internationaler Prognostischer Index (International Prognostic Index)
IPD	Individuelle Patientendaten (Individual patient data)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee)
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MMRM	Mixed effect model repeated measures
MTC	Mixed treatment comparison
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
NE	Nicht erreicht
n.i.	Subgruppenanalyse nicht interpretierbar
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
Pola	Polatuzumab Vedotin
PRA	Primäre Remissionsbeurteilung (Primary response assessment)
PT	Preferred term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
R/R	Rezidiert/refraktär

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 medicinal product)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SZT	Stammzelltransplantation
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.

Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma), die nicht für eine Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen, haben eine schlechte Prognose. Für diese Patienten besteht nur in Ausnahmefällen eine Aussicht auf Heilung oder langfristige Remission. Die überwiegende Mehrheit spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt innerhalb weniger Monate an den Folgen der Lymphomerkkrankung. In einer auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD, Individual patient data) metaanalytisch zusammengefassten Analyse von zwei randomisiert, kontrollierten Studien kann nun gezeigt werden, dass Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) das Gesamtüberleben für Patienten in der Zweitlinie (2L DLBCL) numerisch und für Patienten ab der Drittlinie (3L+ DLBCL) statistisch signifikant verlängern kann.

Fragestellungen

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

- 2L DLBCL: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie,
- 3L+ DLBCL: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien?

Datenquellen

Diese Fragestellungen werden basierend auf einer IPD-Meta-Analyse der entsprechenden Patientenpopulationen in den randomisiert kontrollierten Studien GO29365 (Arm C+D) und YO41543 beantwortet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Selektion geeigneter randomisierter kontrollierter Studien (RCT, Randomized controlled trial) 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 rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gemäß Fachinfo.	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.	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 Studien erfolgte anhand des Studienprotokolls und des Studienberichts nach den Vorgaben der Verfahrensordnung. Die Studie GO29365 sowie die Studie YO41543 und die IPD-Meta-Analyse aus beiden Studien erfüllen die Anforderungen für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Pola+BR zeigt in der Population **2L DLBCL** bei Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR

- eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (OS, Overall survival) um mehr als das 2,5-fache (von 6,0 auf 16,7 Monate) und reduziert das Sterberisiko um 58 %. Im

Pola+BR-Arm haben 50 % der Patienten ein Ereignis und im BR-Arm 76,5 % der Patienten.

- eine Verringerung des Risikos einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben um 59 %. Pola+BR verlängert das mediane progressionsfreie Überleben (PFS, Progression free survival) um mehr als das Doppelte von 5,1 Monaten im BR-Arm auf 10,8 Monate im Pola+BR-Arm.

Obwohl keine statistische Signifikanz erreicht wurde, zeigen diese Ergebnisse einen deutlichen numerischen Vorteil und Trend zugunsten von Pola+BR. Die Verträglichkeit ist in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe des zytotoxischen Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Dies macht das gute Verträglichkeitsprofil von Polatuzumab Vedotin deutlich sichtbar.

Pola+BR zeigt in der Population **3L+ DLBCL** bei Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR

- eine Verlängerung des medianen OS um das fast 3-fache (von 3,9 auf 11,2 Monate) und reduziert das Sterberisiko signifikant um 49 %.
- eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben um 52 %. Das mediane PFS beträgt im Pola+BR-Arm 6,3 Monate und im BR-Arm 3,7 Monate.

Für Patienten mit **3L+ DLBCL**, die nicht für eine SZT in Frage kommen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Die Vermeidung von Progressen bzw. Rezidiven und die Verlängerung des Überlebens sind dabei die zentralen Ziele. Beide Ziele können mit Pola+BR in klinisch relevanter und statistisch signifikanter Weise erreicht werden. Wie in der 2L DLBCL ist die Verträglichkeit in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe des zytotoxischen Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Dies macht das gute Verträglichkeitsprofil von Polatuzumab Vedotin deutlich sichtbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Pola+BR verlängert bei Patienten mit **2L DLBCL**, die nicht für eine SZT geeignet sind, im Vergleich zur Therapie mit BR das OS um das 2,5-fache und das PFS um mehr als das Doppelte. Die Verträglichkeit ist in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Bei deutlichem numerischem Vorteil und Trend zu Gunsten von Pola+BR kann ein Zusatznutzen aufgrund von fehlender Signifikanz formell nicht belegt werden (**kein Zusatznutzen belegt**).

Für Patienten mit **3L+ DLBCL**, die nicht für eine SZT geeignet sind, besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Die Vermeidung von Progressen bzw. Rezidiven und die Verlängerung des Überlebens sind dabei die zentralen Ziele. Beide Ziele können mit Pola+BR statistisch signifikant und in klinisch relevanter Weise erreicht werden. Pola+BR verringert das

Progress/Rezidiv-Risiko um die Hälfte und verlängert das mediane OS um das fast 3-fache. Die Verträglichkeit ist in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe von Polatumumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Daraus ergibt sich für Pola+BR bei Patienten mit 3L+ DLBCL ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

- 2L DLBCL: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie,
- 3L+ DLBCL: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien?

Die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL erfolgt jeweils auf Basis der IPD-Meta-Analyse der entsprechenden Patientenpopulationen aus den Studien GO29365 (Studienarme C+D) und YO41543 (siehe 4.3.1.2.1).

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfassen die für die Fragestellungen relevanten Patientenpopulationen erwachsene Patienten mit 2L DLBCL und 3L+ DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen.

Intervention

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

Vergleichstherapie

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

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Gesamtüberleben (Mortalität)
- Progressionsfreies Überleben (Morbidität)
- Verträglichkeit

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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 rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gemäß Fachinfo.	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.	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 Polatuzumab Vedotin in der Indikation erwachsene Patienten mit 2L DLBCL und 3L+ DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, 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 (2) 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/arsneimittel-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 0 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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) und das 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-A0 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.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der 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 Gemeinsamen Bundesausschusses (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 0 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 Studien zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die beiden Studien GO29365 (NCT02257567) und YO41543 (NCT04236141) 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 den Studien GO29365 und YO41543 zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demografische Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Ethnie
 - Geografische Region
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
 - Primärer Grund für Ablehnung SZT
 - Internationaler Prognostischer Index (IPI, International Prognostic Index)
 - Refraktär auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung
 - Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung
 - Vorherige SZT

Patientenrelevante Endpunkte

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der IPD-Meta-Analyse:

- Gesamtüberleben (Mortalität)
- Progressionsfreies Überleben (Morbidität)
- Verträglichkeit (generelle und spezifische Verträglichkeit)

Der Endpunkt FACT/GOG-NTX (Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity) wurde nur in der Studie YO41543 erhoben. Da die Bewertung des Zusatznutzens auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse basiert, werden die Ergebnisse dieses Endpunktes in Anhang 4-G dargestellt.

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 (3). 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 OS als Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (4, 5).

Das Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar (6, 7). Die Validität von OS ist somit durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Das OS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jedweder Ursache. In den Studien GO29365 und YO41543 wird die gleiche Operationalisierung verwendet.

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

Progressionsfreies Überleben (Morbidität)

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 (8–11). Eine Verzögerung der mit dieser Progression verbundenen Konsequenzen stellt für Patienten einen wahrnehmbaren Vorteil dar. Zudem konnte eine Korrelation zwischen einem verlängerten PFS und einem längeren OS nachgewiesen werden (12). Auch Zulassungsbehörden sehen im onkologischen Therapiefeld den Endpunkt PFS als relevant an (5, 13).

Das PFS wird anhand der modifizierten Lugano-Kriterien erhoben und durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent review committee) beurteilt. 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 das IRC basierend auf PET-CT und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (14). In den Studien GO29365 und YO41543 wird die gleiche Operationalisierung verwendet.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) 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 Verträglichkeitsendpunkte umfassen UE höherer Schweregrade (UE \geq Grad 3) nach 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 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-BR im vorliegendem Vergleich mit BR. 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 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 (Suspected Transmission of Infectious Agent via a Medicinal Product, STIAMP)
 - Tumorlysesyndrom (alle Grade, unabhängig von der Kausalität)
 - sekundäre maligne Erkrankungen
- Patienten mit einem ausgewählten UE (selected AE)
 - Anämie
 - Thrombozytopenie
 - Neutropenie inkl. febrile Neutropenie
 - Infektionen
 - Periphere Neuropathie
 - Hepatische UE

- Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)
- Augenerkrankungen
- Kardiale Toxizität und Arrhythmien
- Renale Toxizität (Nierenversagen)
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Gastrointestinale UE
- Fatigue und Asthenie
- Hyperglykämie
- Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz
- Alopezie
- Geschmacksstörungen
- Arzneimittelinteraktionen
- Reproduktionstoxizität
- Immunogenität: Arzneimittelantikörper gegen Polatuzumab Vedotin (Anti-drug antibody, ADA) in Serumproben; aufgrund der Operationalisierung von Immunogenität kann hier nur die Frage nach dem Vorhandensein von ADA in Serumproben beantwortet werden, aber keine Einstufung nach Schweregrad nach NCI-CTCAE oder den Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfolgen

In den Studien GO29365 und YO41543 wird eine vergleichbare Operationalisierung verwendet. Für detaillierte Informationen zur Operationalisierung der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der generellen und spezifischen Verträglichkeit wird auf Abschnitt 4.3.1.3.3 verwiesen.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Dieser Abschnitt bezieht sich ausschließlich auf die statistischen Analysen der Studien GO29365 und YO41543. Informationen zur IPD-Meta-Analyse sind im Kapitel 4.2.5.3 zu finden.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, werden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch der bei der Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor Dauer des Ansprechens auf vorherige Therapie („Duration of

response to prior therapy“, ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wird und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorliegen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wird auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen werden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wird neben dem Behandlungsarm auch der bei der Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts werden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich werden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) werden erstellt. Zudem werden 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 patientenberichteter Endpunkte

Die Analyse des patientenberichteten Endpunktes „Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity“ (FACT/GOG-NTX) wird mittels Mixed effect model repeated measures (MMRM) dargestellt. Für diese Berechnung wurde keine Imputation vorgenommen.⁵

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen werden die Verträglichkeitsendpunkte mit der (oben beschriebenen) TTE-Analyse ausgewertet (siehe Anhang 4-G). Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definiert hierbei ein Event. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Die Inzidenzen für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse verwendet wird. Demgegenüber zählt der Studienbericht jedes Ereignis grundsätzlich nur in der höchsten Schwereklasse.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, werden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests werden für die TTE-Analysen in SAS[®] mit Hilfe

⁵ Der FACT/GOG-NTX wurde alleinig in der Studie YO41543 erhoben. Die Analysen werden im Anhang 4G dargestellt. Eine Auswertung im Rahmen der IPD-Meta-Analyse ist nicht möglich und es wird auf die Darstellung im Hauptteil des Dossiers verzichtet.

der Prozedur PROC PHREG durchgeführt. Dafür wird ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Typ-3-Tests werden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien werden in SAS[®] berechnet, indem die Subgruppen mit einem BY Statement in das jeweilige Modell ergänzt werden.

Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher werden Subgruppen und entsprechende 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 Heterogenitätsschätzung⁶ 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 verwendet⁷ 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^{8,6} 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

Das vorliegende Dossier basiert auf zwei RCT (GO29365 und YO41543), denen ein in den wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfplan zugrunde liegt. Aufgrund des vergleichbaren Designs, der identischen Hypothesenstellung sowie vergleichbarer Ein- und Ausschlusskriterien ist eine Meta-Analyse möglich. Weil beide zugrundeliegenden Studien vergleichbaren Prüfplänen folgen, wird grundsätzlich von homogenen Studienpopulationen ausgegangen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden alle patientenrelevanten Endpunkte mit den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen statistischen Modellen auf Basis von IPD metaanalytisch zusammengefasst und mit denselben Effektmaßen dargestellt. Der Faktor Studie geht dabei als fixer Effekt in die statistischen Modelle ein, um eine mögliche Heterogenität in den Studienergebnissen zu bestimmen. Die Homogenität wird jeweils mithilfe entsprechender Maße beschrieben.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen werden mit Forest-Plots dargestellt, in denen die Effektschätzer der einzelnen Studien und diejenigen des Gesamteffekts inklusive der Konfidenzintervalle grafisch aufgetragen werden. Zur Bewertung der Homogenität der in den beiden Studien beobachteten Therapieeffekte wird unter Verwendung von IPD jeweils der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) und das I²-Maß berechnet und dargestellt.

Subgruppenanalysen im Rahmen von IPD-Meta-Analysen

Die zuvor festgelegten Hauptanalysen werden für die einzelnen Subgruppenkategorien wiederholt und jeweils auf Basis von IPD metaanalytisch zusammengefasst. Hinsichtlich der Berechnung wird dabei analog zur Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.2 vorgegangen.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen werden mit Forest-Plots dargestellt, in denen die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive der Konfidenzintervalle für die Subgruppenkategorien grafisch aufgetragen werden. Effektschätzer inklusive der Konfidenzintervalle des Gesamteffekts ohne Stratifizierung nach Subgruppenkategorie werden zusätzlich im Forest-Plot dargestellt. Zur Bewertung der Homogenität wird bei der Verwendung von IPD jeweils der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study), sowie das I²-Maß berechnet und dargestellt. In einem weiteren Schritt wird der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-subgroup) unter Verwendung der IPD berechnet und dargestellt.

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-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

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.

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen werden, dargestellt, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte der Domänen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. Die Hauptanalysen beziehen sich auf die ITT (Intention to treat)-Population und die Safety-Population (siehe 4.3.1.3.3) für die Verträglichkeitseindpunkte, die komplette Studiendauer und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte. Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit wurden für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse vom NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad 3–5, der Grade 3, 4 und 5, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse durchgeführt.

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

- 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 mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffekts von Pola+BR im Vergleich zu BR zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erläutert. Als Subgruppenmerkmale werden zum einen die im jeweiligen Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt sowie zusätzliche Variablen für demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „geografische Region“ und „Krankheitsschwere“ (IPI Status beim Studieneintritt) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Im vorliegenden Dossier werden für die IPD-Meta-Analyse der Studien GO29365 und YO41543 folgende Subgruppen untersucht:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter (< 65; ≥ 65)
- IPI als Maß der Krankheitsschwere (< 3; ≥ 3)
- Geografische Region (Europa; Nicht-Europa)
- Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung (≤ 12 Monate; > 12 Monate, Stratifikationsfaktor)
- Refraktär auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung (ja; nein)
- Vorherige Stammzelltransplantation (ja; nein)

Das Merkmal „Anzahl der Vortherapien“ wird in den Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt, da dieses Merkmal bereits bei der Abgrenzung der Patientenpopulationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL berücksichtigt wird.

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

SGB V Subgruppen

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.

Alter

Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten (5, 13). Bei Patienten mit DLBCL liegt das mittlere Erkrankungsalter bei ca. 65 Jahren mit einer breiten Spanne (15). Dabei ist als prognostisch relevante Altersgrenze 60 Jahre anzusehen, welche auch beim IPI als Schwellenwert verwendet wird (15). Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten in den vorliegenden Studien ist in der rezidiert/refraktären Therapiesituation < 65 vs. ≥ 65 Jahre.

IPI als Maß der Krankheitsschwere

Die Krankheitsschwere wurde mit dem IPI erfasst. Dieser beschreibt primär zum Zeitpunkt der Diagnose das Risikoprofil der Patienten anhand der Faktoren Alter (≤ 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 (≤ vs. > obere Normgrenze) in günstiger vs. ungünstiger Ausprägung (0 vs. 1 Punkt) (16). Anhand der Ausprägung werden in der Literatur vier Risikogruppen abgeleitet (17). Diese etablierten Kategorien niedriges Risiko (0–1 Punkte), niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-

intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4–5 Punkte) werden für die Bewertung verwendet.

Geografische Region

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 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 (18).
- 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 (18).
- 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 (18).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (18). 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 (18). 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 (Europa, Nicht-Europa) 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 Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen auf Basis der IPD-Meta-Analyse der Studien GO29365 und YO41543 in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in mindestens einem Arm bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen

Kategorie	Zentrum			Länder			Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
2L DLBCL									
Gesamt	23	100	100	11	100	100	2	100	100
< 10	23	100	100	11	100	100	1	50	21,6
≥ 10	0	0	0	0	0	0	1	50	78,4
3L+ DLBCL									
Gesamt	23	100	100	12	100	100	2	100	100
< 10	23	100	100	12	100	100	0	0	0
≥ 10	0	0	0	0	0	0	2	100	100
Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom									
Quelle: siehe Anhang 4-G									

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Es gibt kein Zentrum oder Land mit mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm. Ein Pooling unter der Ebene von Regionen ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Zentrenzahl mit jeweils wenigen Patienten aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-3).

Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität und Verträglichkeit einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Dennoch können sich medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt aufgrund der lokalen Vorgehensweise unterscheiden.

Weitere Subgruppen

Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung

Als möglicher prognostischer Faktor wird die Dauer des Ansprechens auf die vorherige Anti-Lymphom-Behandlung untersucht. Hierfür werden die Kategorien ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate verwendet. Ein Ansprechen auf die Primär- sowie Vortherapien von unter 12 Monaten gilt als negativer prognostischer Faktor (19, 20).

Refraktär auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung

Als möglicher prognostischer Faktor wird die Refraktärität auf die vorherige Anti-Lymphom-Behandlung untersucht. Diese ist definiert als fehlendes Ansprechen, Progression oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der vorherigen Anti-Lymphom-Behandlung. Ein fehlendes Ansprechen auf die Primär- sowie Vortherapien gilt als negativer prognostischer Faktor (19, 20).

Vorherige Stammzelltransplantation

Der prognostische Einfluss einer möglichen im Vorfeld durchgeführten Stammzelltransplantation wurde durch die Unterscheidung in SZT erhalten „ja“ oder „nein“ berücksichtigt. Patienten mit Krankheitsrückfall nach SZT haben eine schlechte Prognose (20).

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.

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
- Umfang der verfügbaren Information (z. B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten 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

	Wirksamkeit	Verträglichkeit	Insgesamt
2L DLBCL			
Anzahl der Endpunkte	2	7	4
Anzahl der Subgruppen	7	4	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	14	28	42
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	1	6	7
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$	0,1	0,3	0,4
3L+ DLBCL			
Anzahl der Endpunkte	2	7	9
Anzahl der Subgruppen	7	4	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	14	28	42
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	9	18	27
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$	0,5	0,9	1,4
<p>a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten 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.</p> <p>Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom</p> <p>Quelle: siehe Anhang 4-G</p>			

Damit ergeben sich insgesamt 7 bzw. 27 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 30 % bzw. 75 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung mehr als 30 % bzw. 75 %. Aufgrund der vergleichsweise geringen Wahrscheinlichkeiten für falsch positive Tests werden im Folgenden alle signifikanten Interaktionen betrachtet.

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests

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 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

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.

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.

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.*
- *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.

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.

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
GO29365 ^a	ja	ja	abgeschlossen	Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> • 21. Oktober 2021 • 23. Oktober 2020 • 07. Juli 2020 • 02. Januar 2020 • 15. März 2019 • 11. Oktober 2018 • 30. April 2018 • 03. Mai 2017 	<ul style="list-style-type: none"> • C: Pola+BR • D: BR
YO41543	ja (China)	ja	abgeschlossen	Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> • 07. Februar 2022 • 12. Juli 2021 	<ul style="list-style-type: none"> • Pola+BR • BR
<p>a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D (siehe 4.3.1.2.1). Abkürzungen: BR: Bendamustin, Rituximab; Pola: Polatuzumab Vedotin</p>					

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04. Oktober 2023

Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf der IPD-Meta-Analyse der Studie GO29365 (Studienarme C und D) sowie der Studie YO41543 (siehe 4.3.1.2.1).

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.

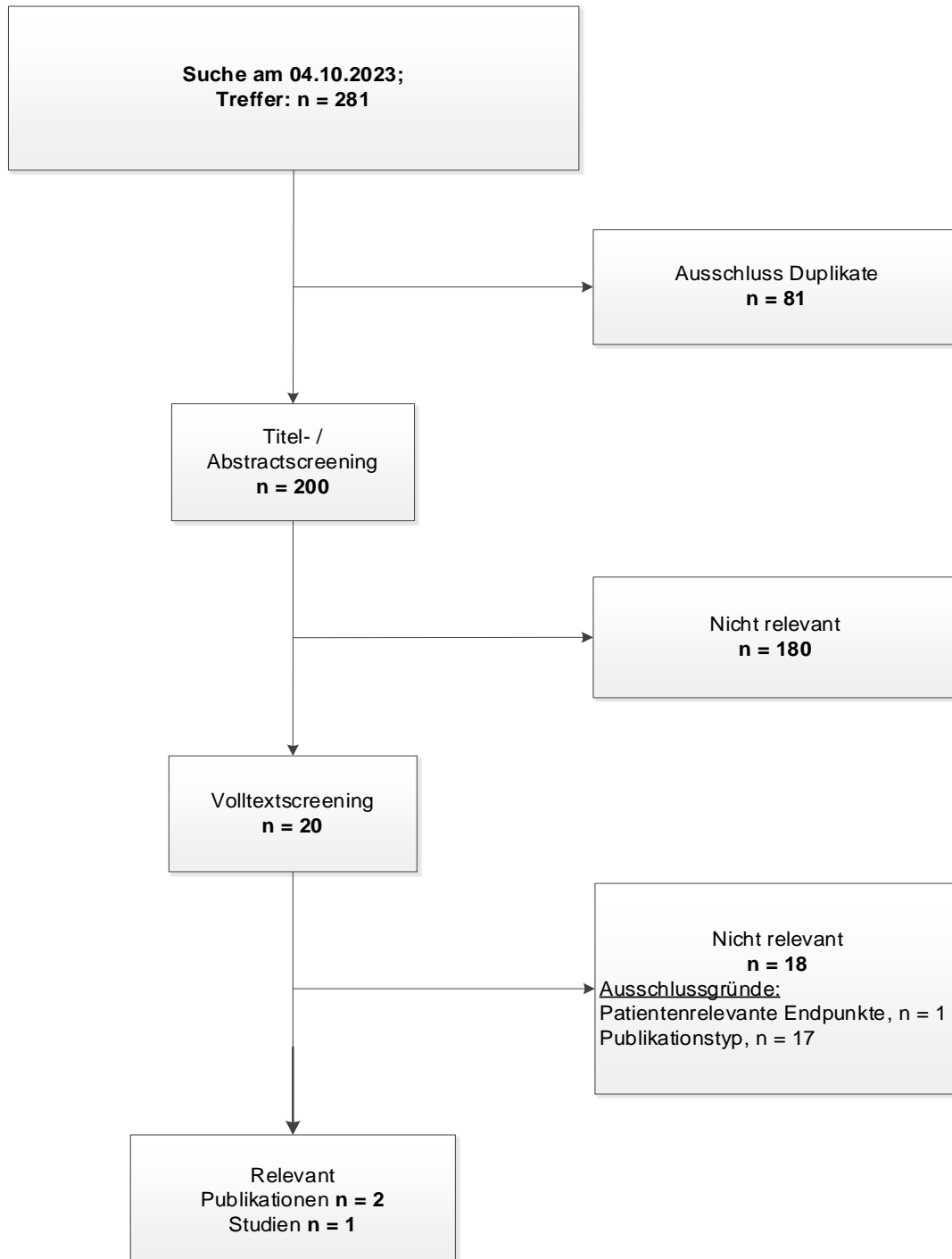


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)
GO29365	ClinicalTrials.gov: NCT02257567 (21)	ja	ja	abgeschlossen
	EU-CTR: 2014-001361-28 (22)			
	WHO ICTRP: NCT02257567 (21)			
YO41543	ClinicalTrials.gov: NCT04236141 (23)	ja	nein	abgeschlossen
	WHO ICTRP: NCT04236141 (23)			

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 wurden zwei 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)						
GO29365 ^e	ja	ja	nein	ja (24–26)	ja (21, 22)	ja (27, 28)
YO41543	ja (China)	ja	nein	ja (29, 30)	ja (23)	nein
<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> <p>e: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D (siehe 4.3.1.2.1).</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 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GO29365 ^a	RCT offen, multizentrisch, parallel	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Pola+BR (n=40) BR (n=40)	<u>Behandlung:</u> 6 Zyklen im Abstand von 21 Tagen <u>Ende der Studie:</u> Zeitpunkt, an dem jeder Patient entweder das Follow-Up beendet oder die Studie abgebrochen hat (Studie ist beendet) <u>Datenschnitte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 21. Oktober 2021 (Finaler CSR) • 02. Januar 2020 (Primärer CSR) • 30. April 2018 (Interim-CSR) 	Ort Australien (2), Kanada (3), Tschechien (3), Spanien (3), Frankreich (5), Großbritannien (2), Ungarn (2), Italien (3), Korea (2), Türkei (4), USA (9) ^b Zeitraum <u>Einschluss des ersten Patienten:</u> 15. Oktober 2014 <u>Studienende:</u> 21. Oktober 2021	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Remission <u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Verträglichkeit
YO41543	RCT doppelblind, multizentrisch, parallel	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen	Pola+BR (n=14) BR (n=28)	<u>Behandlung:</u> 6 Zyklen im Abstand von 21 Tagen <u>Ende der Studie:</u> Zeitpunkt zu dem etwa 2/3 der in die Studie eingeschlossenen Patienten verstorben	Ort China (8) ^c Zeitraum <u>Einschluss des ersten Patienten:</u> 10. Juli 2020 <u>Studienende:</u> 07. Februar 2022	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Remission <u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben

	<p>sind oder alle Patienten die Studie abgebrochen haben, je nachdem was zuerst eintritt (Studie ist beendet)</p> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7. Februar 2022 (Finaler CSR) • 12. Juli 2021 (Primärer CSR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit
<p>a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D (siehe 4.3.1.2.1).</p> <p>b: CSR GO29365 (basiert auf dem Datenschnitt vom 21. Oktober 2021)</p> <p>c: CSR YO41543 (basiert auf dem Datenschnitt vom 07. Februar 2022)</p> <p>Abkürzungen: BR: Bendamustin, Rituximab; CSR: Studienbericht; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; Pola: Polatuzumab Vedotin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; R/R: Rezidiert/refraktär; SZT: Stammzelltransplantation</p>		

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pola+BR	BR	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
GO29365 ^a & YO41543	<p>Zyklus1 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m²) i.v.</p> <p><u>Tag 2</u> Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) i.v. Bendamustin (90 mg/m²) i.v.</p> <p><u>Tag 3</u> Bendamustin (90 mg/m²) i.v.</p> <p>Zyklen 2–6 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m²) i.v. Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) i.v. Bendamustin (90 mg/m²) i.v.</p> <p><u>Tag2</u> Bendamustin (90 mg/m²) i.v.</p>	<p>Zyklus1 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m²) i.v.</p> <p><u>Tag 2</u> Bendamustin (90 mg/m²) i.v.</p> <p><u>Tag 3</u> Bendamustin (90 mg/m²) i.v.</p> <p>Zyklen 2–6 <u>Tag 1</u> Rituximab (375 mg/m²) i.v.</p> <p><u>Tag2</u> Bendamustin (90 mg/m²) i.v.</p>	<p>Von Studienbeginn bis 6 Monate nach Ende der Studienbehandlung Infektions-Prophylaxe^b</p> <p>Zyklen 1–6 Gabe von G-CSF^c zur Neutropenie-Prophylaxe Glucocorticoide^{c,d} Antihistaminika^d Acetaminophen/Paracetamol^e</p> <p>Bedarfsabhängig Tumorlyse-Prophylaxe</p>
<p>a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D. b: anti-viral und anti-pneumocystis c: nach Ermessen des Prüfarztes d: bei erster Infusion und im Folgenden Abhängig vom Auftreten infusionsbedingter Infusionen Abkürzungen: G-CSF: Granulozyten-Kolonie Faktor; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCT mit Pola+BR – GO29365, YO41543 und IPD-Meta-Analyse

Studie		GO29365 ^a		YO41543		IPD-Meta-Analyse	
Gruppe		Pola+BR	BR	Pola+BR	BR	Pola+BR	BR
Patientenanzahl (n)	2L DLBCL	11	12	9	5	20	17
	3L+ DLBCL	29	28	19	9	48	37
Alter in Jahren							
Median (min-max)	2L DLBCL	72 (56–86)	75 (70–83)	57 (27–70)	65 (31–76)	67 (27–86)	74 (31–83)
Median (min-max)	3L+ DLBCL	65 (33–81)	64,5 (30–84)	57 (30–69)	58 (36–72)	62 (30–81)	63 (30–84)
Geschlecht [n (%)]							
Männlich	2L DLBCL	7 (63,6)	7 (58,3)	7 (77,8)	1 (20,0)	14 (70,0)	8 (47,1)
Weiblich		4 (36,4)	5 (41,7)	2 (22,2)	4 (80,0)	6 (30,0)	9 (52,9)
Männlich	3L+ DLBCL	21 (72,4)	18 (64,3)	14 (73,7)	6 (66,7)	35 (72,9)	24 (64,9)
Weiblich		8 (27,6)	10 (35,7)	5 (26,3)	3 (33,3)	13 (27,1)	13 (35,1)
Ethnie [n (%)]							
Weiß	2L DLBCL	8 (72,7)	10 (83,3)	0 (0)	0 (0)	11 (55,0)	7 (41,2)
Asiatisch		2 (18,2)	2 (16,7)	9 (100)	5 (100)	8 (40,0)	10 (58,8)
Andere (inkl. Unbekannt)		1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)
Weiß	3L+ DLBCL	18 (62,1)	21 (75,0)	0 (0)	0 (0)	18 (37,5)	21 (56,8)
Asiatisch		4 (13,8)	2 (7,1)	19 (100)	9 (100)	23 (47,9)	11 (29,7)
Andere (inkl. Unbekannt)		7 (24,1)	5 (17,9)	0 (0)	0 (0)	7 (14,6)	5 (13,5)
Geografische Region [n (%)]							
Europa	2L DLBCL	5 (45,5)	3 (25,0)	0 (0)	0 (0)	5 (25,0)	3 (17,6)
Nicht-Europa		6 (54,5)	9 (75,0)	9 (100)	5 (100)	15 (75,0)	14 (82,4)
Europa	3L+ DLBCL	9 (31,0)	14 (50,0)	0 (0)	0 (0)	9 (18,8)	14 (37,8)
Nicht-Europa		20 (69,0)	14 (50,0)	19 (100)	9 (100)	39 (81,3)	23 (62,2)

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

ECOG-PS zu Baseline [n (%)]							
0	2L DLBCL	3 (27,3)	6 (50,0)	5 (55,6)	3 (60,0)	8 (40,0)	9 (52,9)
1		5 (45,5)	4 (33,3)	3 (33,3)	2 (40,0)	8 (40,0)	6 (35,3)
2		3 (27,3)	2 (16,7)	1 (11,1)	0 (0)	4 (20,0)	2 (11,8)
unbekannt		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0	3L+ DLBCL	9 (31,0)	11 (39,3)	5 (26,3)	2 (22,2)	14 (29,2)	13 (35,1)
1		16 (55,2)	10 (35,7)	12 (63,2)	6 (66,7)	28 (58,3)	16 (43,2)
2		3 (10,3)	6 (21,4)	2 (10,5)	1 (11,1)	5 (10,4)	7 (18,9)
unbekannt		1 (3,4)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	1 (2,7)
Primärer Grund für Nicht-Durchführung SZT [n (%)]							
Alter	2L DLBCL	7 (63,6)	11 (91,7)	3 (33,3)	3 (60,0)	10 (50,0)	14 (82,4)
Komorbiditäten		1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)
R/R nach SZT		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Refraktär auf Salvage-Therapie		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patient lehnt SZT ab		2 (18,2)	0 (0)	3 (33,3)	1 (20,0)	5 (25,0)	1 (5,9)
Performancestatus		0 (0)	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)
Sonstige		1 (9,1)	0 (0)	3 (33,3)	1 (20,0)	4 (20,0)	1 (5,9)
Alter	3L+ DLBCL	6 (20,7)	8 (28,6)	2 (10,5)	2 (22,2)	8 (16,7)	10 (27,0)
Komorbiditäten		0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,7)
R/R nach SZT		10 (34,5)	6 (21,4)	1 (5,3)	1 (11,1)	11 (22,9)	7 (18,9)
Refraktär auf Salvage-Therapie		12 (41,4)	9 (32,1)	4 (21,1)	2 (22,2)	16 (33,3)	11 (29,7)
Patient lehnt SZT ab		0 (0)	2 (7,1)	7 (36,8)	2 (22,2)	7 (14,6)	4 (10,8)
Performancestatus		0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,7)
Sonstige		1 (3,4)	1 (3,6)	5 (26,3)	2 (22,2)	6 (12,5)	3 (8,1)
IPI [n (%)] zu Studieneinschluss							
≥ 3	2L DLBCL	6 (54,5)	10 (83,3)	3 (33,3)	4 (80,0)	9 (45,0)	14 (82,4)
< 3		5 (45,5)	2 (16,7)	6 (66,7)	1 (20,0)	11 (55,0)	3 (17,6)
≥ 3	3L+ DLBCL	16 (55,2)	19 (67,9)	14 (73,7)	6 (66,7)	30 (62,5)	25 (67,6)
< 3		13 (44,8)	9 (32,1)	5 (26,3)	3 (33,3)	18 (37,5)	12 (32,4)

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

Refraktär auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung [n (%)] zu Studieneinschluss							
Ja	2L DLBCL	3 (27,3)	10 (83,3)	8 (88,9)	4 (80,0)	11 (55,0)	14 (82,4)
Nein		8 (72,7)	2 (16,7)	1 (11,1)	1 (20,0)	9 (45,0)	3 (17,6)
Ja	3L+ DLBCL	27 (93,1)	23 (82,1)	19 (100)	9 (100)	46 (95,8)	32 (86,5)
Nein		2 (6,9)	5 (17,9)	0 (0)	0 (0)	2 (4,2)	5 (13,5)
Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung [n (%)] zu Studieneinschluss							
≤ 12 Monate	2L DLBCL	5 (45,5)	10 (83,3)	7 (77,8)	4 (80,0)	12 (60,0)	14 (82,4)
> 12 Monate		6 (54,5)	2 (16,7)	2 (22,2)	1 (20,0)	8 (40,0)	3 (17,6)
≤ 12 Monate	3L+ DLBCL	27 (93,1)	23 (82,1)	19 (100)	9 (100)	46 (95,8)	32 (86,5)
> 12 Monate		2 (6,9)	5 (17,9)	0 (0)	0 (0)	2 (4,2)	5 (13,5)
Vorherige Stammzelltransplantation [n (%)] zu Studieneinschluss							
Ja	2L DLBCL	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)
Nein		11 (100)	12 (100)	8 (88,9)	5 (100)	19 (95,0)	17 (100)
Ja	3L+ DLBCL	10 (34,5)	6 (21,4)	0 (0)	1 (11,1)	6 (60,0)	3 (42,9)
Nein		19 (65,5)	22 (78,6)	19 (100)	8 (88,9)	28 (73,7)	24 (80,0)
a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D.							
Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI: Internationaler Prognostischer Index; Pola: Polatuzumab Vedotin; R/R: Rezidiert/refraktär; SZT: Stammzelltransplantation							
Quelle: Anhang-4-G							

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.

Fragestellungen

Die Studien GO29365 (Studienarme C und D) und YO41543 untersuchen jeweils im randomisiert, kontrollierten Vergleich, ob Pola+BR bei erwachsenen Patienten mit 2L DLBCL und 3L+ DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, wirksamer ist als eine Behandlung mit BR.

Studiendesign

Die Studie GO29365 ist eine multizentrische offene Phase Ib/II-Studie mit Polatumab Vedotin plus BR (Pola+BR) oder plus Bendamustin und Obinutuzumab (Pola+BG) bei erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL oder R/R follikulärem Lymphom (FL). Für das Anwendungsgebiet R/R DLBCL ist der randomisiert, kontrollierte Vergleich der Studienarme C und D (Phase II) maßgeblich (siehe Abbildung 4-2, grau hinterlegt).

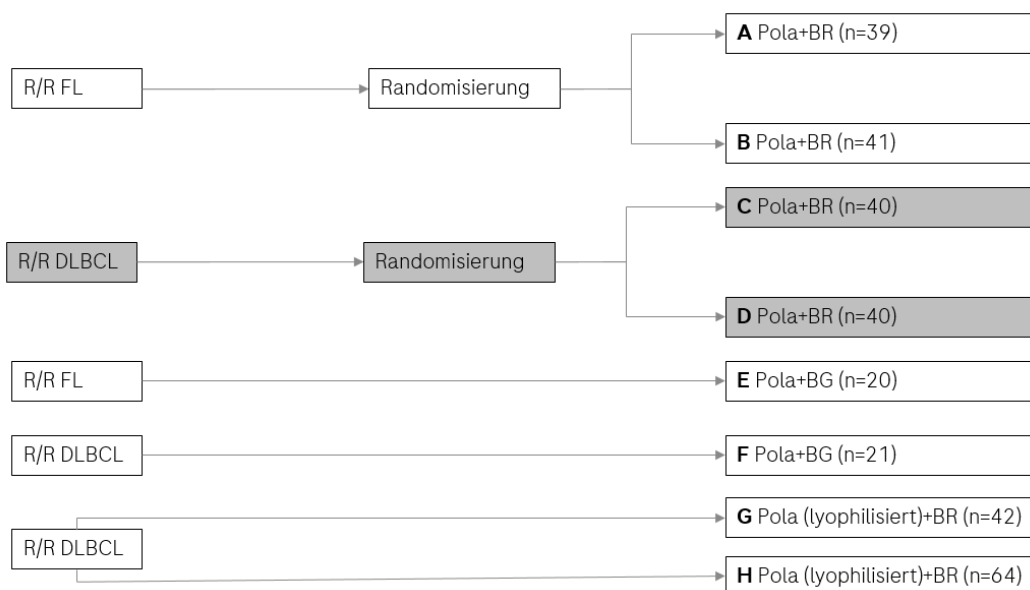


Abbildung 4-2: GO29365 Studiendesign der Phase II

In den Studienarmen A – F wird eine liquide Formulierung von Polatuzumab Vedotin verwendet. In den Studienarmen G und H, welche identische Einschlusskriterien besitzen, wird die finale lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin untersucht [siehe Abbildung 4-2 (25)]. Die weitere Beschreibung der Studie GO29365 und die Darstellung des Zusatznutzens von Pola+BR im Vergleich zu BR basiert auf dem randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D. Insgesamt wurden in diesem Teil der Studie 80 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden stratifiziert nach der Dauer des Ansprechens der zuletzt erfolgten Behandlung (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und im Verhältnis 1:1 einem der beiden Studienarme zugeordnet. Die Studie ist abgeschlossen. Die vorliegenden Ergebnisse aus den Studienarmen G und H werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 eingeordnet.

Die Studie YO41543 ist eine multizentrische, doppelblinde randomisiert kontrollierte Phase III-Studie zum direkten Vergleich von Polatuzumab Vedotin plus BR (Pola+BR) gegenüber BR bei erwachsenen chinesischen Patienten mit R/R DLBCL. Insgesamt wurden 42 Patienten in China eingeschlossen. Die Patienten wurden stratifiziert nach der Dauer des Ansprechens der zuletzt erfolgten Behandlung (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und im Verhältnis 2:1 (Pola+BR oder Placebo+BR) einem der beiden Studienarme zugeordnet. Die Studie ist abgeschlossen.

Population

In der Studie GO29365 (Arm C und D) und in der Studie YO41543 wurden Patienten mit R/R DLBCL eingeschlossen, die älter als 18 Jahre waren und zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0, 1 oder 2 aufwiesen. Die Patienten durften für eine SZT nicht in Frage kommen und mussten mindestens eine Therapie für DLBCL erhalten haben, auf die sie refraktär waren oder ein Rezidiv erlitten hatten. Refraktär ist definiert als Progress oder fehlendes Ansprechen innerhalb von weniger als sechs Monaten nach Ende der vorherigen DLBCL-Therapie. Rezidiviert ist definiert als ein Wiederauftreten der Erkrankung (nach initialem Ansprechen) nach mehr als sechs Monaten nach Ende der vorherigen DLBCL-Therapie.

Wie zu erwarten, zeigen sich zwischen den Populationen beider Studien nur geringe Unterschiede (siehe Tabelle 4-12). In der Studie GO29365 ist das mediane Alter bei Patienten mit 2L DLBCL und 3L+ DLBCL jeweils etwas höher. Weiter ist die Studie YO41543 eine rein chinesische Studie, sodass Unterschiede bzgl. Region und Ethnie auf Grund des Studien-Designs vorliegen. Insgesamt sind die Studienpopulationen im Wesentlichen homogen und können metaanalytisch zusammengefasst werden. Wie in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben, wird dabei für alle patientenrelevanten Endpunkte die Homogenität mithilfe entsprechender Maße beschrieben.

Die ITT- und Safety-Population wird in Tabelle 4-13 beschrieben.

Tabelle 4-13: ITT- und Safety-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		GO29365 ^a		YO41543		IPD-Meta-Analyse	
		Pola+BR	BR	Pola+BR	BR	Pola+BR	BR
2L DLBCL	ITT-Population	11	12	9	5	20	17
	Safety-Population	11	12	8 ^a	5	19	17
3L+ DLBCL	ITT-Population	29	28	19	9	48	37
	Safety-Population	28 ^a	27 ^a	19	9	47	36

a: Jeweils ein Patient erhielt keine Studienmedikation.
 Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; IPD: Individuelle Patientendaten; ITT: Intention to treat; Pola: Polatuzumab Vedotin
 Quelle: siehe Anhang 4-G

Intervention

In der Studie GO29365 (Arm C und D) und in der Studie YO41543 erhielten die Patienten im Pola+BR Studienarm Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) in Kombination mit Bendamustin (90 mg/m²) und Rituximab (375 mg/m²) für sechs Zyklen im Abstand von 21 Tagen (siehe Tabelle 4-11). Im Pola+BR-Arm liegt die mediane Behandlungsdauer bei 3,2 Monaten in der 2L DLBCL und bei 3,3 Monaten in der 3L+ DLBCL Population. In der Studie YO41543 liegt die mediane Behandlungsdauer bei 2,8 Monaten in der 2L DLBCL und bei 3,4 Monaten in der 3L+ DLBCL Population. In der IPD-Meta-Analyse liegt die mediane Behandlungsdauer bei 3,2 Monaten in der 2L DLBCL und bei 3,4 Monaten in der 3L+ DLBCL Population (siehe Tabelle 4-14)

Vergleichstherapie

In der Studie GO29365 (Arm C und D) und in der Studie YO41543 erhielten die Patienten im Kontroll-Arm eine Kombination aus Bendamustin (90 mg/m²) und Rituximab (375 mg/m²) für sechs Zyklen im Abstand von 21 Tagen (siehe Tabelle 4-11). Im BR-Arm liegt die mediane Behandlungsdauer bei 2,1 Monaten in der 2L DLBCL und bei 1,2 Monaten in der 3L+ DLBCL Population. In der Studie YO41543 liegt die mediane Behandlungsdauer bei 1,4 Monaten in der 2L DLBCL und bei 2,0 Monaten in der 3L+ DLBCL Population. In der IPD-Meta-Analyse liegt die mediane Behandlungsdauer bei 1,4 Monaten in der 2L DLBCL und bei 1,4 Monaten in der 3L+ DLBCL Population (siehe Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14: Mediane Behandlungsdauer und Anzahl der Zyklen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		GO29365 ^a		YO41543		IPD-Meta-Analyse	
		Pola+BR	BR	Pola+BR	BR	Pola+BR	BR
N ^b	2L DLBCL	11	12	8	5	19	17
	3L+ DLBCL	28	27	19	9	47	36
Mediane Behandlungsdauer ^b [Monate]	2L DLBCL	3,2	2,1	2,8	1,4	3,2	1,4
	3L+ DLBCL	3,3	1,2	3,4	2,0	3,4	1,4
Mediane Anzahl Zyklen ^b	2L DLBCL	5	4	5	3	5	3
	3L+ DLBCL	5	2	6	4	6	3

a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisierten Vergleich der Studienarme C und D.
b: Die Werte beziehen sich auf die Safety-Population.
Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; IPD: Individuelle Patientendaten; Pola: Polatuzumab Vedotin
Quelle: siehe Anhang 4-G

Endpunkte

Der primäre Endpunkt von GO29365 (Arm C und D) und YO41543 ist die komplette Remission (CR, Complete Response), beurteilt durch ein IRC. Patientenrelevante Endpunkte sind das OS, das PFS und die Verträglichkeit. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden Studien nicht erhoben. Allein in der Studie YO41543 wurde der FACT/GOG-NTX Fragebogen zur Erfassung peripherer Neurotoxizität erhoben. Dieser Endpunkt kann somit nicht in die IPD-Meta-Analyse einfließen und wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Datenerhebung

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

In der Studie GO29365 erfolgt die Nachbeobachtung bis zur Krankheitsprogression, dem Tod, dem Zurückziehen der Einverständniserklärung oder der Initiierung einer neuen Therapie. Die Visiten der Nachbeobachtungsphase erfolgen in den ersten zwei Jahren im Abstand von drei Monaten (± 14 Tage) und danach im Abstand von sechs Monaten (± 14 Tage) bis zum Ende der Studie. Das Studienende ist als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens zwei Jahre nachbeobachtet wurden oder aus der Studie ausgeschieden sind.

In der Studie YO41543 ist das Studienende definiert als Zeitpunkt zu dem etwa zwei Drittel der in die Studie eingeschlossenen Patienten verstorben sind oder alle Patienten die Studie

abgebrochen haben, je nachdem was zuerst eintritt. Die Visiten der Nachbeobachtungsphase erfolgen im Abstand von drei Monaten (± 14 Tage) bis zum Ende der Studie.

Datenschnitte

Studie GO29365

Der finale CSR basiert auf dem Datenschnitt vom 21. Oktober 2021. Dieser Datenschnitt liegt auch der Meta-Analyse zugrunde, auf der die Aussagen zum Zusatznutzen basieren (24). Zusätzlich fanden folgende Datenschnitte statt:

- Datenschnitt vom 23. Oktober 2020: Dieser Datenschnitt erfolgte für eine geplante FDA Einreichung in der 2L DLBCL Studienpopulation.
- Datenschnitt vom 07. Juli 2020: Hierbei handelt es sich um einen internen Datenschnitt, auf welchem eine Publikation beruht (27).
- Datenschnitt vom 02. Januar 2020: Dieser Datenschnitt bildet die Grundlage für die Erstellung des primären Studienberichts der Studie GO29365 (25).
- Datenschnitt vom 15. März 2019: Dieser Datenschnitt umfasst das PRA für alle in den Studienarm G eingeschlossenen Patienten. Zusätzlich wurden partiell Daten für den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D ausgewertet.
- Datenschnitt vom 11. Oktober 2018: Dieser Datenschnitt liegt dem behördlich geforderten 90-Day-Safety-Update für die FDA zugrunde (31).
- Datenschnitt vom 30. April 2018: Dieser Datenschnitt erfasst die Ergebnisse ein Jahr nach PRA für jeden Patienten und wurde mit der Zulassungsbehörde EMA vereinbart. Dieser Datenschnitt liegt dem Interim-Studienbericht der Studie GO29365 zugrunde (26).
- Datenschnitt vom 3. Mai 2017: Dieser Datenschnitt erfolgte, wie im Protokoll festgelegt, nachdem für alle Patienten das PRA durchgeführt wurde (11. April 2017). An diesem präspezifizierten Zeitpunkt wurde die primäre Analyse für die Bestimmung des Tumoransprechens durchgeführt.

Studie YO41543

Der finale CSR basiert auf dem Datenschnitt vom 07. Februar 2022 (30). Dieser Datenschnitt liegt auch der Meta-Analyse zugrunde, auf der die Aussagen zum Zusatznutzen basieren. Zusätzlich fand folgender Datenschnitt statt:

- Datenschnitt vom 12. Juli 2021: Dieser Datenschnitt bildet die Grundlage für den primären CSR der Studie (29).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet.

Die Studien GO29365 und YO41543 wurden weltweit in 14 Ländern durchgeführt. Dabei handelt es sich hauptsächlich um westliche Industrienationen, deren medizinischer Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Darüber hinaus waren 47 % der Patienten kaukasisch.

Untersucht wurden mehrheitlich Patienten männlichen Geschlechts (2L DLBCL: 59,5 % und 3L+ DLBCL: 69,4 %), das mediane Alter lag für Patienten in der Zweitlinie bei 70 Jahren und bei 62 Jahren für Patienten nach mindestens zwei vorhergehenden Therapielinien. DLBCL tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen (32), das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 70 Jahre (33). Die Wahrscheinlichkeit an einem Lymphom zu erkranken, steigt mit dem Alter, bei Patienten über 60 Jahren machen follikuläre Lymphome und DLBCL über 80 % der diagnostizierten Lymphome aus (33).

Sowohl die allgemeinen als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten aus GO29365 und YO41543 sind mit den Daten der deutschen Versorgung als vergleichbar anzusehen. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GO29365	ja	ja	nein	nein	ja	ja	Niedrig
YO41543	ja	ja	ja	ja	ja	ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist für beide Studien nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils von Polatuzumab Vedotin wurde für die Studie GO29365 ein offenes Studiendesign gewählt. Allerdings führt eine fehlende Verblindung nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie GO29365 sowie der doppelblinden Studie YO45143 daher als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	PFS		
GO29365	ja	ja	nein	ja
YO41543	ja	ja	ja	ja

Die Bestimmung des Zusatznutzens von Pola+BR im Vergleich zu BR basiert auf einer IPD-Meta-Analyse der randomisiert, kontrollierten Studien GO29365 (Studienarme C und D) und YO41543. Die Darstellung der Studienergebnisse ist wie folgt aufgebaut:

- **Mortalität und Morbidität**
 - **GO29365 und YO41543**
 - Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für 2L und die 3L+ DLBCL
 - Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für 2L und 3L+ DLBCL
 - **IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543**
 - Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für 2L und 3L+ DLBCL
 - Darstellung der Forest-Plots für 2L und 3L+ DLBCL
 - Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für 2L und 3L+ DLBCL
 - Beschreibung der Ergebnisse für 2L und 3L+ DLBCL
- **Verträglichkeit**
 - **GO29365 und YO41543**
 - Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die generelle und spezifische Verträglichkeit für 2L und 3L+ DLBCL
 - **IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543**
 - Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit für 2L und 3L+ DLBCL
 - Beschreibung der Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit für 2L und 3L+ DLBCL
 - Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die spezifische Verträglichkeit für 2L und 3L+ DLBCL
 - Beschreibung der Ergebnisse für die spezifische Verträglichkeit für 2L und 3L+ DLBCL
 - Zusammenfassende Beschreibung für den Endpunkt Verträglichkeit
- **Subgruppenanalysen in 4.3.1.3.4**
 - **IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543**

- Tabellarische Darstellung der durchgeführten Subgruppenanalysen für 2L und 3L+ DLBCL
- Darstellung der Forest-Plots der durchgeführten Subgruppenanalysen für 2L und 3L+ DLBCL
- Beschreibung der Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen für 2L und 3L+ DLBCL

Tabelle 4-17: Navigierbare Übersicht der Ergebnisse aus GO29365, YO41543 sowie der IPD-Meta-Analyse

Ergebnisse	GO29365	YO41543	IPD-Meta-Analyse (Basis für die Bestimmung des Zusatznutzens)
Gesamtüberleben	Tabelle 4-20		Tabelle 4-21
Progressionsfreies Überleben	Tabelle 4-24		Tabelle 4-25
Generelle Verträglichkeit	Tabelle 4-28	Tabelle 4-29	Tabelle 4-32
Spezifische Verträglichkeit	Tabelle 4-30	Tabelle 4-31	Tabelle 4-33
Subgruppenanalysen je Endpunkt	-	-	Tabelle 4-37

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
GO29365, YO41543	<p>Das Gesamtüberleben (OS, overall survival) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund jedweder Ursache. Die Analysepopulation ist die ITT-Population der Studie GO29365 (Studienarme C und D) sowie der Studie YO41543. Patienten, für die zum Zeitpunkt eines Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Nachbeobachtung erfolgt bis zum Ende der Studie. Das Studienende ist als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens zwei Jahre nachbeobachtet wurden oder aus der Studie ausgeschieden sind (GO29365) bzw. der Zeitpunkt zu dem zwei Drittel der Patienten verstorben oder alle Patienten aus der Studie ausgeschieden sind, je nachdem was zuerst eintritt (YO41543).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den nach dem präspezifizierten Faktor „Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie“ stratifizierten Analysen.</p> <p>Die Auswertung basiert auf den Datenschnitten vom 21. Oktober 2021 (GO29365) und 07. Februar 2022 (YO41543).</p>
Abkürzungen: 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29365	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
YO41543	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GO29365

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des Endpunktes OS ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. 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.

YO41543

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. 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.

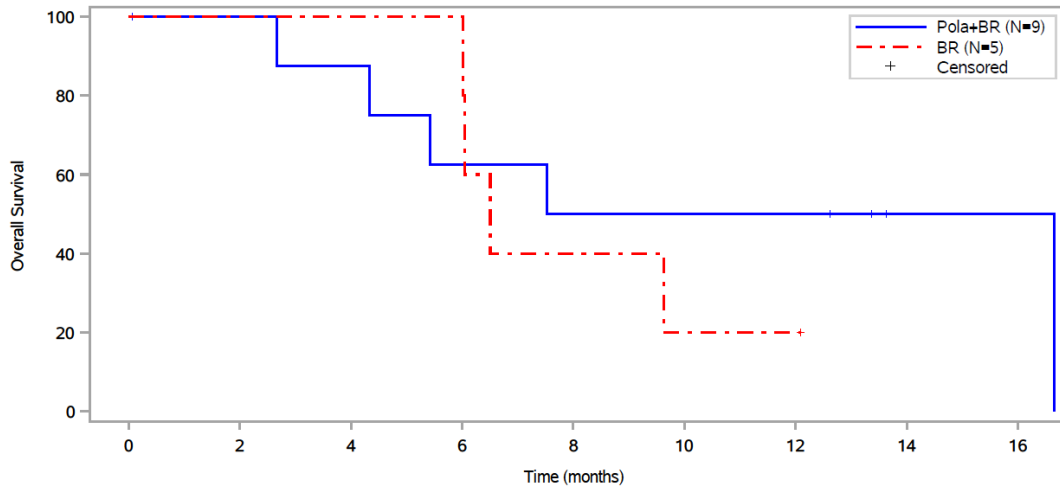
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR – GO29365 und YO41543

Gesamtüberleben						
Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
	Pola+BR	BR	Pola+BR	BR		
Studie GO29365 (Datenschnitt 21. Oktober 2021)						
2L DLBCL	5/11 (45,5)	9/12 (75,0)	NE [10,4; NE]	5,5 [3,9; 8,4]	0,21 [0,04; 1,11]	0,0530
3L+ DLBCL	21/29 (72,4)	21/28 (75,0)	11,5 [7,7; 28]	3,8 [3,2; 6,0]	0,41 [0,22; 0,78]	0,0051
Studie YO41543 (Datenschnitt 07. Februar 2022)						
2L DLBCL	5/9 (55,6)	4/5 (80,0)	12,1 [4,3; NE]	6,5 [6,0; NE]	0,73 [0,18; 3,00]	0,6614
3L+ DLBCL	13/19 (68,4)	6/9 (66,7)	10,9 [5,5; 14,4]	8,8 [3,5; NE]	0,87 [0,33; 2,30]	0,7765
<p>a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin</p> <p>Quelle: siehe Anhang 4-G</p>						

YO41543 - Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Second-line (2L) Patients, Study YO41543
 ENDPOINT: Overall Survival
 STUDIES: GO29365, YO41543



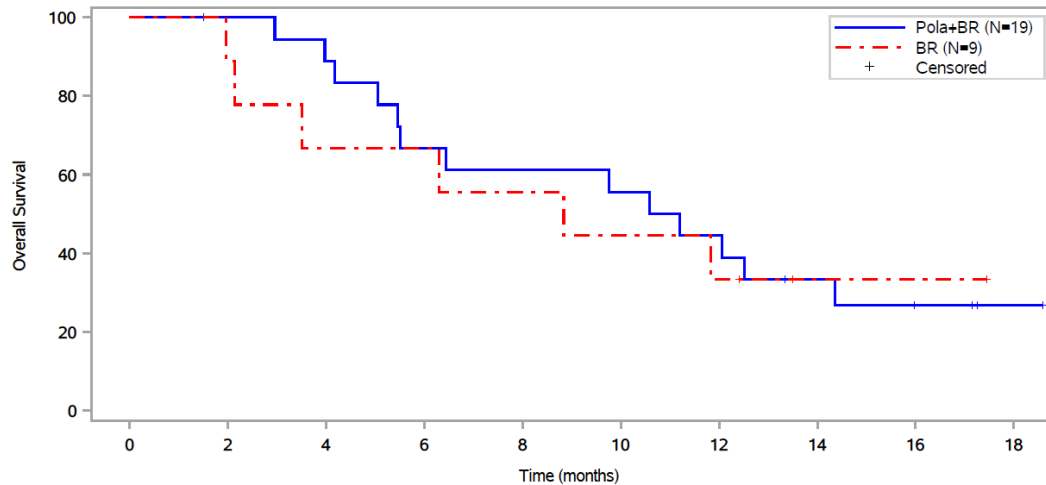
Patients at risk									
Pola+BR (N=9)	9	8	7	5	4	4	4	1	1
BR (N=5)	5	5	5	5	2	1	1	NE	NE
Patients censored									
Pola+BR (N=9)	0	1	1	1	1	1	1	4	4
BR (N=5)	0	0	0	0	0	0	0	NE	NE

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022

Program: ..05541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/ig_km.sas
 Output: ..IS/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output_Polarose/ig_km_OS_Polarose_L2_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 14:48

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 07. Februar 2022 – YO41543 – 2L DLBCL

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Third-line or beyond (3L+) Patients, Study YO41543
 ENDPOINT: Overall Survival
 STUDIES: GO29365, YO41543



Patients at risk										
Pola+BR (N=19)	19	18	16	12	11	10	8	5	3	1
BR (N=9)	9	8	6	6	5	4	3	1	1	NE
Patients censored										
Pola+BR (N=19)	0	1	1	1	1	1	1	2	3	5
BR (N=9)	0	0	0	0	0	0	0	2	2	NE

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022

Program: ..05541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/ig_km.sas
 Output: ..CE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output_Polarose/ig_km_OS_Polarose_L3PLUS_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 14:50

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT, Datenschnitt 07. Februar 2022 – YO41543 – 3L+ DLBCL

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.

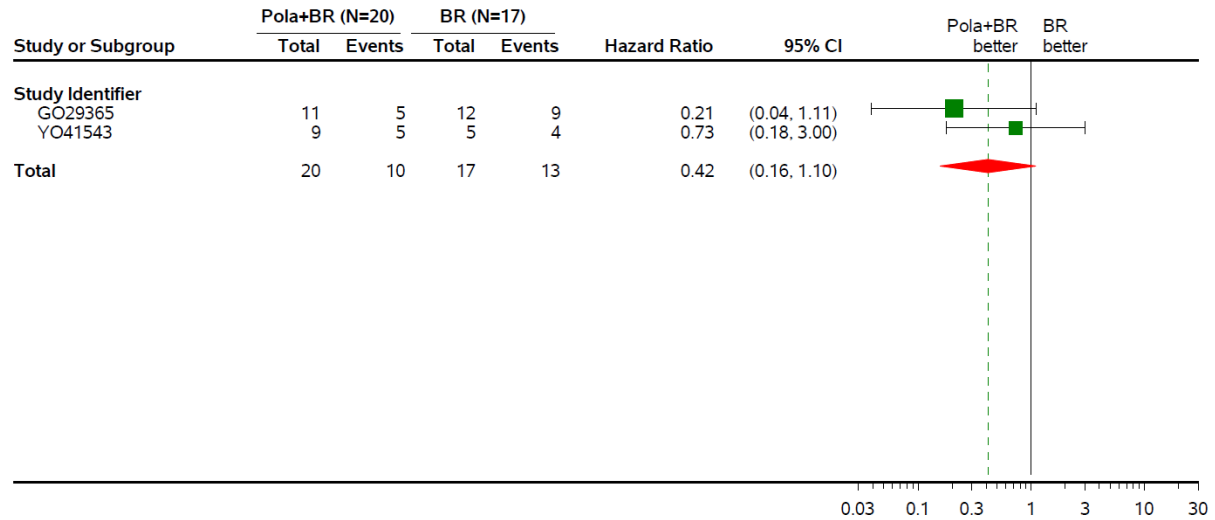
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543

IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543: Gesamtüberleben						
(Datenschnitt 21. Oktober 2021 (GO29365), 07. Februar 2022 (YO41543))						
Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
	Pola+BR	BR	Pola+BR	BR		
2L DLBCL	10/20 (50,0)	13/17 (76,5)	16,7 [7,5; NE]	6,0 [5,1; 8,4]	0,42 [0,16; 1,10]	0,0687
3L+ DLBCL	34/48 (70,8)	27/37 (73,0)	11,2 [7,7; 13,9]	3,9 [3,4; 8,9]	0,51 [0,30; 0,86]	0,0120

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
 Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin
 Quelle: siehe Anhang 4-G

IPD-Meta-Analysen GO29365/YO41543 für den Endpunkt Gesamtüberleben - Forest-Plots für 2L und 3L+ DLBCL

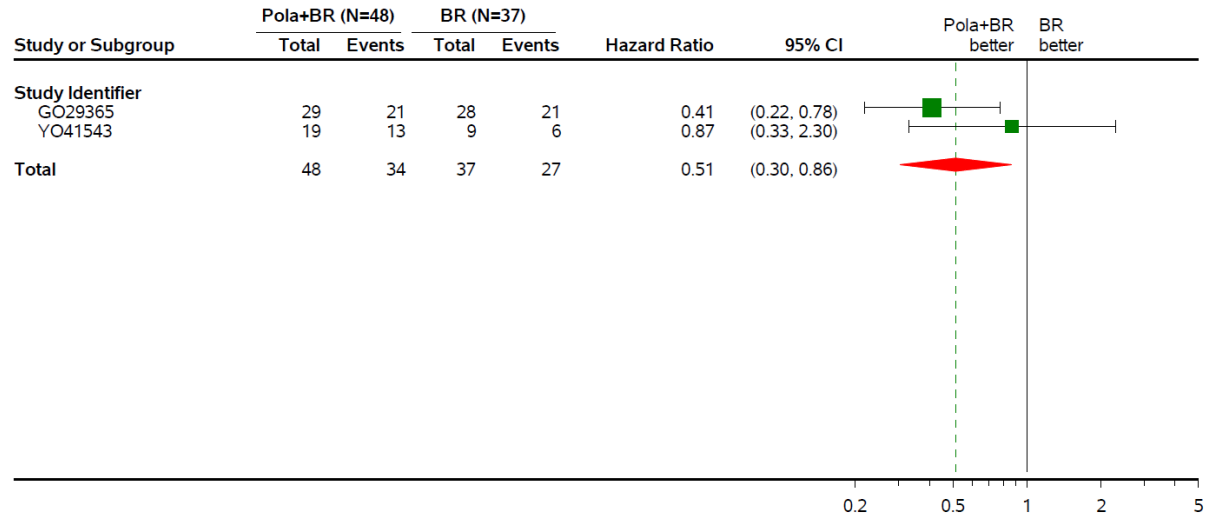
POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Second-line (2L) Patients, Arms C,D (Study 365)+
 Polarose
 ENDPOINT: Overall Survival
 MODEL: Stratified Analysis by DOR to prior therapy from IxRS (<=12/>12 months)
 STUDIES: GO29365, YO41543
 Hazard Ratio and Heterogeneity Statistics



* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.
 Study was included as a covariate in the analyses of the Total row.
 Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022
 Program: ..41077/CDPT7898/GO29365\data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/q_fp_hr.sas
 Output: ..sis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output/q_fp_hr_str_OS_ARMCPLUS_L2_IT_29365_41543.pdf 14DEC2022 22:44

Abbildung 4-7: Forest-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543 – 2L DLBCL (Heterogenität: P=0,2619 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I²=20,57 %)

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Third-line or beyond (3L+) Patients, Arms C,D (Study 365)+Polarose
 ENDPOINT: Overall Survival
 MODEL: Stratified Analysis by DOR to prior therapy from IxRS (<=12/>12 months)
 STUDIES: GO29365, YO41543
 Hazard Ratio and Heterogeneity Statistics

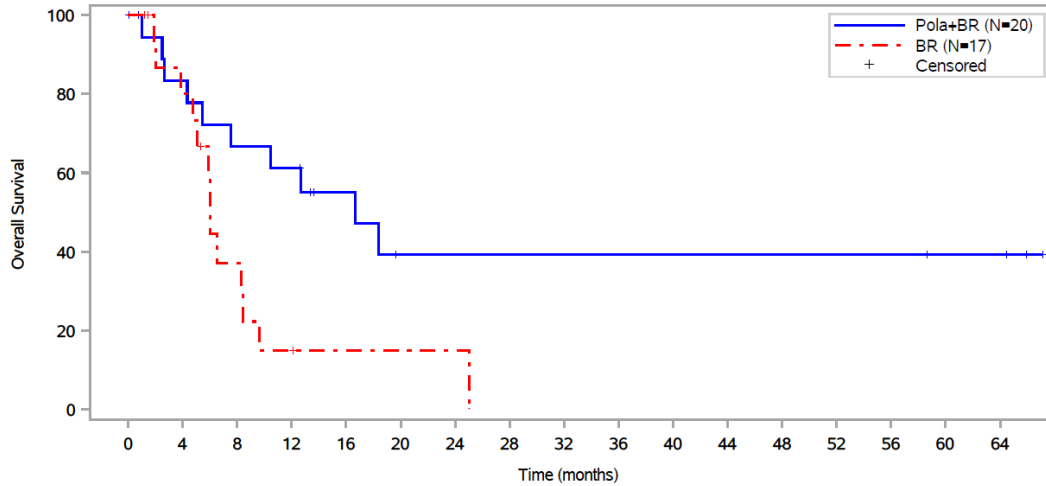


* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.
 Study was included as a covariate in the analyses of the Total row.
 Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022
 Program: ..41077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/g_fp_hr.sas
 Output: ..ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output/g_fp_hr_str_OS_ARMCDPLUS_L3PLUS_IT_29365_41543.pdf 14DEC2022 22:49

Abbildung 4-8: Forest-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543 – 3L+ DLBCL (Heterogenität: P=0,2061 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I²=37,44 %)

IPD-Meta-Analysen GO29365/YO41543 für den Endpunkt Gesamtüberleben- Kaplan-Meier-Kurven für 2L und 3L+ DLBCL

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Second-line (2L) Patients, Arms C,D (Study 365)+Polarose
 ENDPOINT: Overall Survival
 STUDIES: GO29365, YO41543



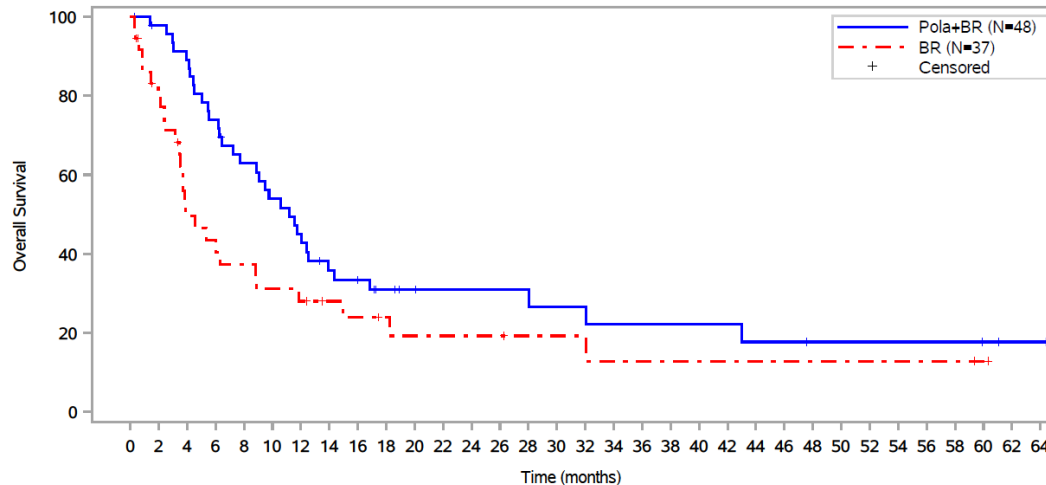
Patients at risk	20	17	15	13	12	12	11	7	7	6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	1	
Pola+BR (N=20)	20	17	15	13	12	12	11	7	7	6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	1
BR (N=17)	17	14	12	8	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Patients censored	0	2	2	2	2	2	2	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	9
Pola+BR (N=20)	0	2	2	2	2	2	2	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	9
BR (N=17)	0	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022

Program: ..05541077/CDPT7898/GO29365\data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/g_km.sas
 Output: ..a_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output/g_km_OS_ARMCDPLUS_L2_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 15:04

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT– IPD-Meta-Analyse – 2L DLBCL

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Third-line or beyond (3L+) Patients, Arms C,D (Study 365)+Polarose
 ENDPOINT: Overall Survival
 STUDIES: GO29365, YO41543



Patients at risk	48	45	41	34	28	24	20	15	13	10	8	7	7	7	7	6	6	5	5	5	5	5	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	1						
Pola+BR (N=48)	48	45	41	34	28	24	20	15	13	10	8	7	7	7	7	6	6	5	5	5	5	5	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	1						
BR (N=37)	37	27	16	14	12	10	9	7	6	5	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	NE	NE						
Patients censored	0	2	2	2	3	3	3	4	5	7	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Pola+BR (N=48)	0	2	2	2	3	3	3	4	5	7	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
BR (N=37)	0	3	4	4	4	4	4	6	6	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022

Program: ..05541077/CDPT7898/GO29365\data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/g_km.sas
 Output: ..a_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output/g_km_OS_ARMCDPLUS_L3PLUS_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 15:13

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT– IPD-Meta-Analyse – 3L+ DLBCL

Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung:

2L DLBCL: Pola+BR reduziert im Vergleich zu BR das Sterberisiko um 58 % und verlängert das mediane OS auf mehr als das 2,5-fache (von 6,0 auf 16,7 Monate). Im Pola+BR-Arm sind 50 % der Patienten verstorben, während im BR-Arm 76,5 % verstorben sind. Dies spiegelt sich in einem numerischen Vorteil und Trend zu Gunsten von Pola+BR wieder.

3L+ DLBCL: Pola+BR reduziert im Vergleich zu BR das Sterberisiko um 49 % und verlängert das mediane OS auf fast das 3-fache (von 3,9 auf 11,2 Monate). Hierbei zeigt Pola+BR für das OS einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich zu BR.

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 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 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
GO29365 & YO41543	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS, Progression free survival) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Progress oder Rezidiv, Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgt durch das IRC basierend auf PET-CT oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der modifizierten Lugano-Kriterien für maligne Lymphome.</p> <p>Die Ergebnisse des PFS werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Die Analysepopulation ist die ITT-Population der Studie GO29365 (Studienarme C und D) sowie der Studie YO41543. Patienten ohne Ereignis vor Ende der Studie werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Falls nach Screening keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, wird zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den nach dem präspezifizierten Faktor „Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie“ stratifizierten Analysen.</p> <p>Die Auswertung basiert auf den Datenschnitten vom 21. Oktober 2021 (GO29365) und 07. Februar 2022 (YO41543).</p>
Abkürzungen: CT: Computertomographie; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; PET-CT: 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29365	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
YO41543	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GO29365

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des PFS ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt und verblindet durch das IRC. 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.

YO41543

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des PFS 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.

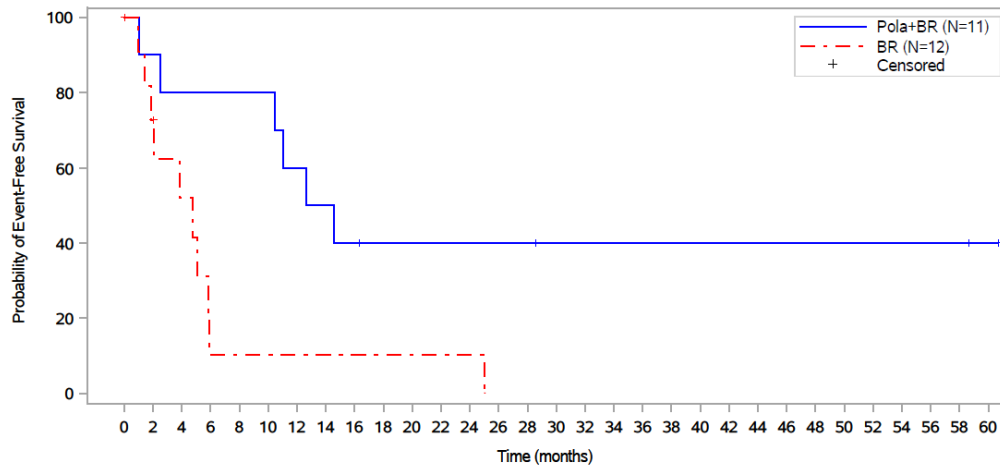
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR – GO29365 und YO41543

Progressionsfreies Überleben						
Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
	Pola+BR	BR	Pola+BR	BR		
GO29365 (Datenschnitt 21. Oktober 2021)						
2L DLBCL	6/11 (54,5)	10/12 (83,3)	13,6 [10,4; NE]	4,7 [1,9; 5,8]	0,18 [0,04; 0,93]	0,0278
3L+ DLBCL	25/29 (86,2)	22/28 (78,6)	7,0 [4,7; 13,4]	3,7 [1,9; 4,1]	0,36 [0,19; 0,68]	0,0012
YO41543 (Datenschnitt 07. Februar 2022)						
2L DLBCL	5/9 (55,6)	4/5 (80,0)	5,7 [1,9; NE]	6,0 [1,9; NE]	1,11 [0,26; 4,67]	0,8866
3L+ DLBCL	16/19 (84,2)	6/9 (66,7)	5,2 [3,8; 10,6]	4,6 [2,1; NE]	0,87 [0,33; 2,29]	0,7729
<p>a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test. Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin Quelle: siehe Anhang 4-G</p>						

GO29365 - Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Arms C,D, Second-line (2L) Patients, Study GO29365
 ENDPOINT: Progression-Free Survival (PFS) - IRC
 STUDIES: GO29365, YO41543

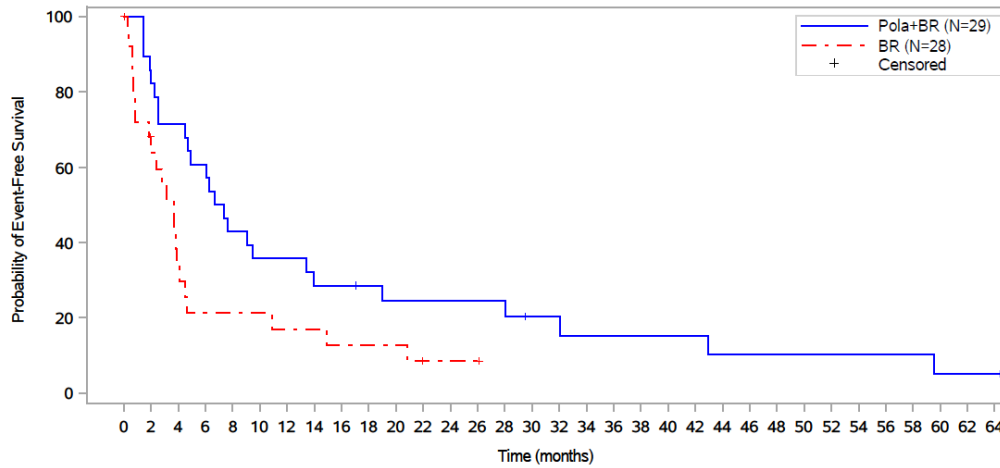


Patients at risk		11	9	8	8	8	8	6	5	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
Pola+BR (N=11)		11	9	8	8	8	8	6	5	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
BR (N=12)		12	8	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored		0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4
Pola+BR (N=11)		0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4
BR (N=12)		0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022
 Program: ...05541077/CDPT7898/GO29365\data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/ig_km.sas
 Output: ...CE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output/365/ig_km_PFSIRC_365_L2_ARMCD_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 14:39

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus RCT, Datenschnitt 21. Oktober 2021 – GO29365 – 2L DLBCL

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Arms C,D, Third-line or beyond (3L+) Patients, Study GO29365
 ENDPOINT: Progression-Free Survival (PFS) - IRC
 STUDIES: GO29365, YO41543



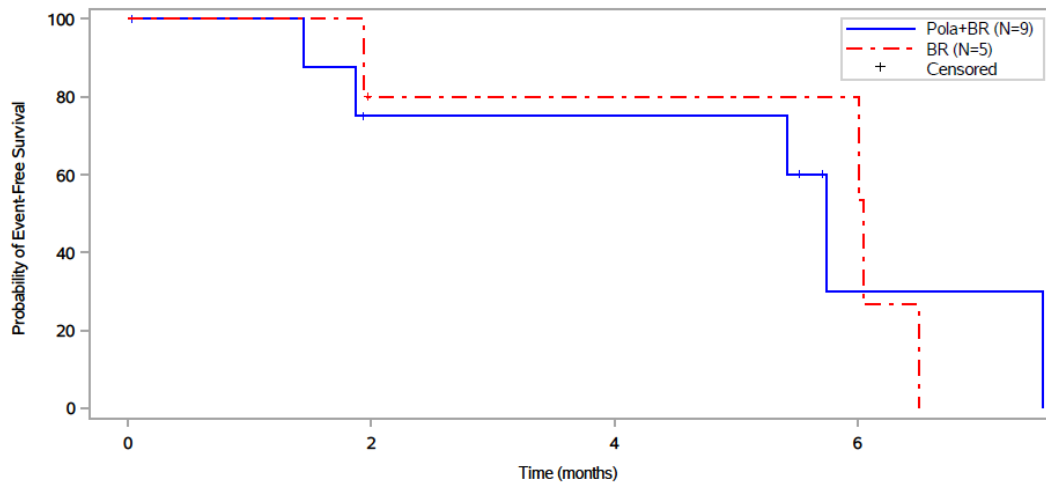
Patients at risk		29	23	20	17	12	10	10	8	8	7	6	6	6	6	6	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
Pola+BR (N=29)		29	23	20	17	12	10	10	8	8	7	6	6	6	6	6	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
BR (N=28)		28	16	8	5	5	5	4	4	3	3	3	1	1	1	1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored		0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Pola+BR (N=29)		0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
BR (N=28)		0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022
 Program: ...05541077/CDPT7898/GO29365\data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/ig_km.sas
 Output: ...CE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output/365/ig_km_PFSIRC_365_L3PLUS_ARMCD_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 14:41

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus RCT, Datenschnitt 21. Oktober 2021 – GO29365 – 3L+ DLBCL

YO41543 - Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Second-line (2L) Patients, Study YO41543
 ENDPOINT: Progression-Free Survival (PFS) - IRC
 STUDIES: GO29365, YO41543

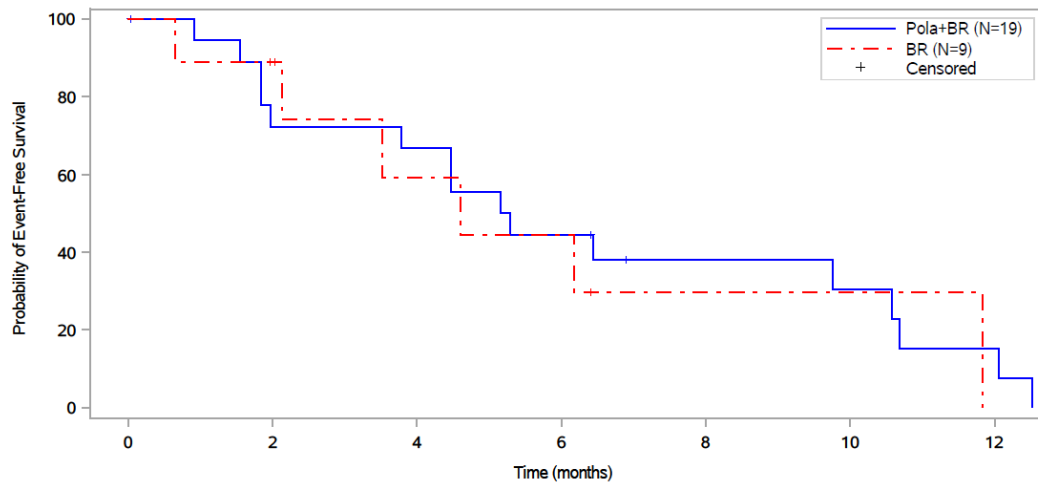


Patients at risk				
Pola+BR (N=9)	9	5	5	1
BR (N=5)	5	3	3	3
Patients censored				
Pola+BR (N=9)	0	2	2	4
BR (N=5)	0	1	1	1

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022
 Program: ...05541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooledprod/program/g_km.sas
 Output: ...CE_FINAL_CSR_Pooledprod/output_Polarose/g_km_PFSIRC_Polarose_L2_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 14:24

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus RCT, Datenschnitt 07. Februar 2022 – YO41543 – 2L DLBCL

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Third-line or beyond (3L+) Patients, Study YO41543
 ENDPOINT: Progression-Free Survival (PFS) - IRC
 STUDIES: GO29365, YO41543



Patients at risk								
Pola+BR (N=19)	19	13	12	8	5	4	2	
BR (N=9)	9	7	4	3	1	1	NE	
Patients censored								
Pola+BR (N=19)	0	1	1	1	3	3	3	
BR (N=9)	0	1	2	2	3	3	NE	

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022
 Program: ...05541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooledprod/program/g_km.sas
 Output: ...INAL_CSR_Pooledprod/output_Polarose/g_km_PFSIRC_Polarose_L3PLUS_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 17:43

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für PFS aus RCT, Datenschnitt 07. Februar 2022 – YO41543 – 3L+ DLBCL

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.

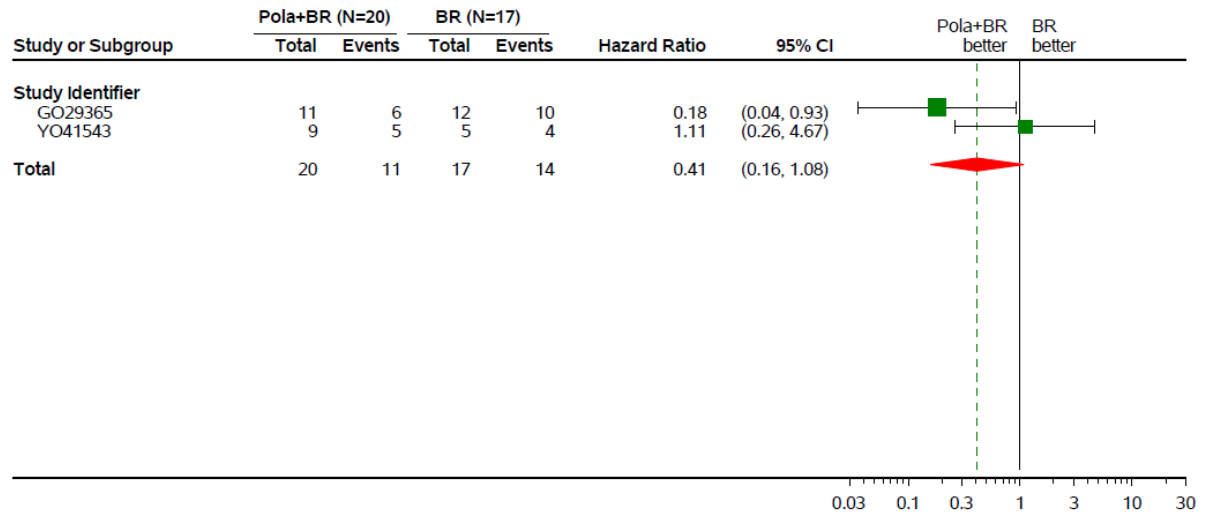
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543

IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543: Progressionsfreies Überleben						
(Datenschnitt 21. Oktober 2021 (GO29365), 07. Februar 2022 (YO41543))						
Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
	Pola+BR	BR	Pola+BR	BR		
2L DLBCL	11/20 (55,0)	14/17 (82,4)	10,8 [5,7; NE]	5,1 [2,1; 6,0]	0,41 [0,16; 1,08]	0,0668
3L+ DLBCL	41/48 (85,4)	28/37 (75,7)	6,3 [4,5; 9,8]	3,7 [2,4; 4,6]	0,48 [0,29; 0,81]	0,0046

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
 Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin
 Quelle: siehe Anhang 4-G

IPD-Meta-Analysen GO29365/YO41543 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben - Forest-Plots für 2L und 3L+ DLBCL

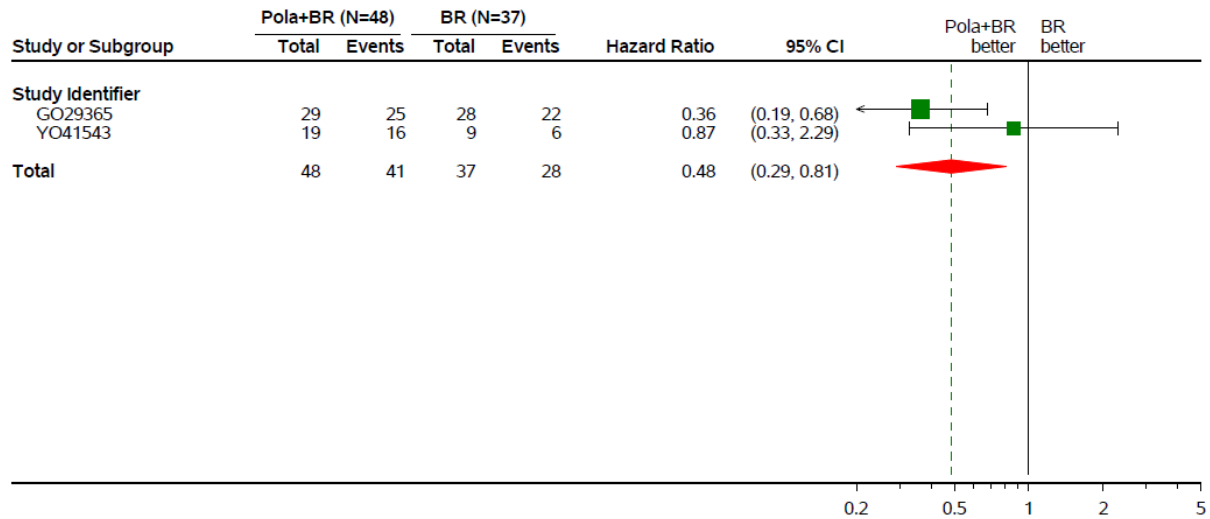
POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Second-line (2L) Patients, Arms C,D (Study 365)+ Polarose
 ENDPOINT: Progression-Free Survival (PFS) - IRC
 MODEL: Stratified Analysis by DOR to prior therapy from IxRS (<=12/>12 months)
 STUDIES: GO29365, YO41543
 Hazard Ratio and Heterogeneity Statistics



* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.
 Study was included as a covariate in the analyses of the Total row.
 Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022
 Program: ..41077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/g_fp_hr.sas
 Output: ..ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output/g_fp_hr_str_PFSIRC_ARMCDPLUS_L2_IT_29365_41543.pdf 14DEC2022 22:29

Abbildung 4-15: Forest-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543 – 2L DLBCL (Heterogenität: P=0,0947 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I²=64,18 %)

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Third-line or beyond (3L+) Patients, Arms C,D (Study 365)+Polarose
 ENDPOINT: Progression-Free Survival (PFS) - IRC
 MODEL: Stratified Analysis by DOR to prior therapy from 1xRS (<=12/>12 months)
 STUDIES: GO29365, YO41543
 Hazard Ratio and Heterogeneity Statistics

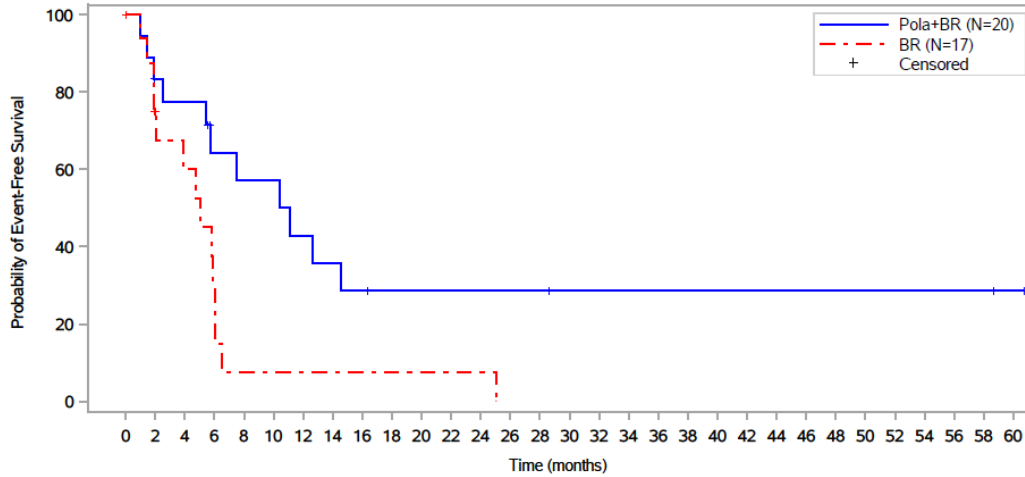


* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.
 Study was included as a covariate in the analyses of the Total row.
 Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022
 Program: ..41077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/g_fp_hr.sas
 Output: ..FINAL_CSR_Pooled/prod/output/g_fp_hr_str_PFSIRC_ARMCDPLUS_L3PLUS_IT_29365_41543.pdf 14DEC2022 22:34

Abbildung 4-16: Forest-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543 – 3L+ DLBCL (Heterogenität: P=0,1387 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I²=54,38 %)

IPD-Meta-Analysen GO29365/YO41543 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben- Kaplan-Meier-Kurven für 2L und 3L+ DLBCL

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Second-line (2L) Patients, Arms C,D (Study 365)+Polarose
 ENDPOINT: Progression-Free Survival (PFS) - IRC
 STUDIES: GO29365, YO41543



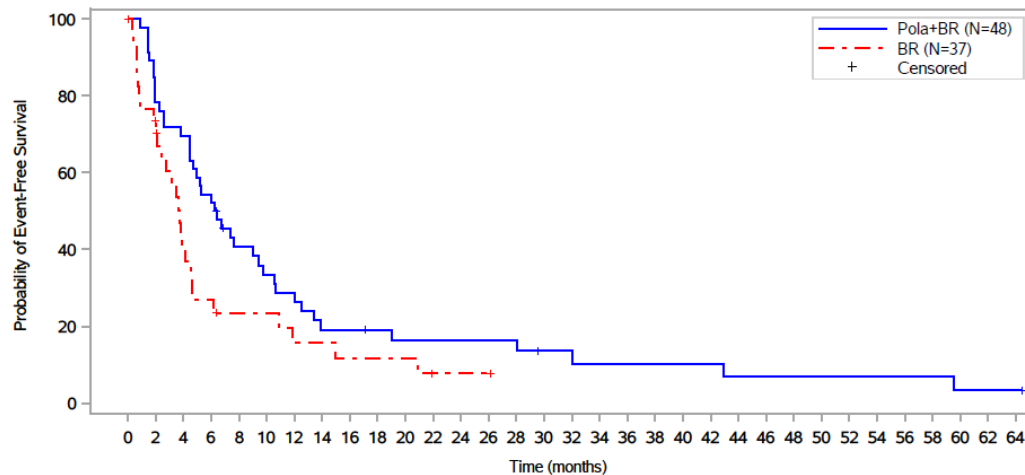
Patients at risk	20	14	13	9	8	8	6	5	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
Pola+BR (N=20)	17	11	8	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
BR (N=17)	0	3	3	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8
Patients censored	0	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Pola+BR (N=20)	0	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
BR (N=17)	0	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022

Program: .._05541077/CDPT7898/GO29365\data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/ig_km.sas
 Output: .._is/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output/ig_km_PFSIRC_ARMCDPLUS_L2_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 14:29

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT– IPD-Meta-Analyse – 2L DLBCL

POPULATION: Intent-to-Treat Patients, Third-line or beyond (3L+) Patients, Arms C,D (Study 365)+Polarose
 ENDPOINT: Progression-Free Survival (PFS) - IRC
 STUDIES: GO29365, YO41543



Patients at risk	48	36	32	25	17	14	12	8	8	7	6	6	6	6	6	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
Pola+BR (N=48)	37	23	12	8	6	6	4	4	3	3	3	1	1	1	1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
BR (N=37)	0	2	2	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Patients censored	0	5	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Pola+BR (N=48)	0	5	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
BR (N=37)	0	5	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022

Program: .._05541077/CDPT7898/GO29365\data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/ig_km.sas
 Output: .._is/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/output/ig_km_PFSIRC_ARMCDPLUS_L3PLUS_IT_29365_41543.pdf
 28NOV2022 14:32

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT– IPD-Meta-Analyse – 3L+ DLBCL

Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben auf Basis der IPD-metaanalytischen Zusammenfassung:

2L DLBCL: Pola+BR verringert das Risiko, einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben um 59 %. Das mediane PFS beträgt im Pola+BR-Arm 10,8 Monate und im BR-Arm 5,1 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen PFS um mehr als das Doppelte. Während im Pola+BR-Arm 55,0 % der Patienten ein Ereignis hatten, sind dies im BR-Arm 82,4 %. Somit zeigt sich ein eindeutiger numerischer Vorteil bzw. Trend zu Gunsten von Pola+BR.

3L+ DLBCL: Pola+BR verringert das Risiko, einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben um 52 %. Das mediane PFS beträgt im Pola+BR-Arm 6,3 Monate und im BR-Arm 3,7 Monate. Hierbei zeigt Pola+BR für das progressionsfreie Überleben einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich zu BR.

Der Anteil an 2L DLBCL Patienten, welche nach der Studienmedikation weitere Folgetherapien erhielten, belief sich im BR-Arm auf 47,1 % und im Pola+BR-Arm auf 25,0 %. Der Anteil an Patienten, welche im Anschluss an ihre 3L+-Behandlung weitere Folgetherapien benötigten, war zwischen den Studienarmen vergleichbar (Pola+BR: 56,3% vs BR: 51,5%; Anhang 4-G).

4.3.1.3.3 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 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
GO29365 & YO41543	<p><u>Generelle Verträglichkeit</u> 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, Bendamustin, Rituximab) auftreten, werden im elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, GO29365: Version 24.1, YO41543: Version 24.0) 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 (GO29365: Version 4.03; YO41543: Version 5.0) 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.</p> <p>Darüber hinaus sollen in der Studie YO41543 SUE, denen ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Gabe der Studienmedikation zugeschrieben wird, ohne zeitliche Beschränkung an den Sponsor gemeldet werden. In der Studie GO29365 sollen alle SUE unabhängig von ihrer Kausalität ohne zeitliche Beschränkung berichtet werden. Dies gilt auch für sekundäre maligne Erkrankungen.</p> <p>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, ○ 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, Bendamustin, Rituximab) erfasst, die aufgrund eines UE erfolgen.</p> <p><u>Spezifische Verträglichkeit</u></p> <p>Patienten mit einem UE von speziellem Interesse (AESI, Adverse event of special interest)</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. Sie werden durch Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), Systemorganklassen (SOC, System Organ Class), standardisierte MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQs) sowie durch zusätzlich speziell definierte Kriterien operationalisiert.</p> <p>In der Studie YO41543 sind die Prüfarzte gemäß Protokoll angehalten, 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. In der Studie GO29365 gilt für die UE von speziellem Interesse, dass sie ohne zeitliche Beschränkung und unabhängig von ihrer Kausalität berichtet werden sollen.</p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse werden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fälle 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) • Tumorlysesyndrom (alle Grade, unabhängig von der Kausalität) • sekundäre maligne Erkrankungen <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</p>
--	---

	<p>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 Adverse Event Group Terms (AEGT), Systemorganklassen (SOC, System Organ Class), standardisierte MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQs) sowie durch zusätzlich speziell definierte Kriterien operationalisiert.</p> <p>Folgende ausgewählte UE werden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Thrombozytopenie • Neutropenie inkl. febrile Neutropenie • Infektionen • Periphere Neuropathie • Hepatische UE • Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung) • Augenerkrankungen • Kardiale Toxizität und Arrhythmien • Renale Toxizität (Nierenversagen) • Infusionsbedingte Reaktionen • Gastrointestinale UE • Fatigue und Asthenie • Hyperglykämie • Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz • Alopezie • Geschmacksstörungen • Arzneimittelinteraktionen • Reproduktionstoxizität • Immunogenität: Anti-Drug-Antikörper (ADA, Anti drug antibody) gegen Polatuzumab Vedotin in Serumproben; aufgrund der Operationalisierung von Immunogenität kann hier nur die Frage nach dem Vorhandensein von ADA in Serumproben beantwortet werden, naturgemäß aber keine Einstufung nach Schweregrad nach NCI-CTCAE oder den Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfolgen <p><u>Analyse</u></p> <p>Die Analysepopulation ist die Safety-Population. Diese setzt sich aus den Patienten der Studie GO29365 (randomisierter Teil der Phase II-Studie, R/R DLBCL, Arme C und D) sowie den Patienten der Studie YO41543 zusammen, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation unabhängig von ihrer Randomisierung erhalten haben (siehe 4.3.1.2.1).</p> <p>So werden Patienten im Pola+BR-Arm ausgewertet, wenn ihnen mindestens eine Dosis Polatuzumab Vedotin verabreicht wurde. Alle anderen Patienten werden im BR-Arm analysiert („as treated“).</p> <p>Für die TTE-Analysen wird das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schweregradkategorie verwendet. Daten von Patienten, die kein beobachtetes UE haben, werden</p>
--	---

	<p>mit Ende der minimalen Beobachtungsdauer für UE zensiert. Eine genauere Beschreibung der durchgeführten TTE-Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Die vollständigen Auswertungen der Verträglichkeit nach SOC/PT finden sich im separaten Anhang 4-G.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Die Auswertung zur Verträglichkeit basiert auf den Datenschnitten vom 21. Oktober 2021 (GO29365) und 07. Februar 2022 (YO41543).</p>
<p>Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antikörper; AEGT: Adverse Event Group Terms; AESI: A priori definiertes UE von speziellem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BR: Bendamustin, Rituximab; DILI: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; eCRF: elektronischer Prüfbogen; ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; Pola: Polatuzumab Vedotin; PT: Preferred term; R/R: Rezidiert/refraktär; SMQs: Standardised MedDRA Queries; SOC: System organ class; STIAMP: Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTE: Time to event; 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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit Pola+BR

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29365	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch/niedrig
YO41543	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GO29365

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. 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. Das Verzerrungspotenzial der Verträglichkeitsendpunkte wird teilweise als hoch und teilweise als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-59). Bedingt durch das offene Studiendesign werden bestimmte Verträglichkeitsendpunkte als hoch verzerrt

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

YO41543

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. 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 die Verträglichkeitsendpunkte 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 die Ergebnisse für die generelle und spezifische Verträglichkeit auf Einzelstudienebene tabellarisch dargestellt. Die Beschreibung und Bewertung der Ergebnisse erfolgt auf Basis der IPD-Meta-Analyse.

Zur besseren Übersicht und Lesbarkeit des Dokuments werden die Kaplan-Meier-Kurven, die Forest-Plots sowie die Angaben zum p-Wert (Test auf Heterogenität) und I²-Maß der Verträglichkeitsanalysen im Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt generelle Verträglichkeit – GO29365

Generelle Verträglichkeit – GO29365					
(Datenschnitt: 21. Oktober 2021)					
Endpunkte	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		statistische Analysen	
		Pola+BR	BR	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit UE	2L DLBCL	11/11 (100)	12/12 (100)	0,78 [0,32; 1,89]	0,5763
	3L+ DLBCL	28/28 (100)	26/27 (96,3)	0,52 [0,29; 0,96]	0,0353
Patienten mit UE Grad ≥ 3	2L DLBCL	10/11 (90,9)	10/12 (83,3)	0,83 [0,32; 2,13]	0,6960
	3L+ DLBCL	24/28 (85,7)	19/27 (70,4)	0,99 [0,53; 1,85]	0,9713
Patienten mit UE Grad 3	2L DLBCL	8/11 (72,7)	9/12 (75,0)	0,84 [0,31; 2,25]	0,7231
	3L+ DLBCL	22/28 (78,6)	18/27 (66,7)	0,85 [0,44; 1,63]	0,6264
Patienten mit UE Grad 4	2L DLBCL	7/11 (63,6)	7/12 (58,3)	0,93 [0,31; 2,83]	0,9037
	3L+ DLBCL	15/28 (53,6)	10/27 (37,0)	1,07 [0,47; 2,42]	0,8730
Patienten mit UE Grad 5	2L DLBCL	4/11 (36,4)	3/12 (25,0)	0,55 [0,09; 3,42]	0,5171
	3L+ DLBCL	7/28 (25,0)	7/27 (25,9)	0,41 [0,13; 1,31]	0,1209
Patienten mit SUE	2L DLBCL	7/11 (63,6)	10/12 (83,3)	0,24 [0,07; 0,80]	0,0123
	3L+ DLBCL	20/28 (71,4)	14/27 (51,9)	0,81 [0,40; 1,66]	0,5672
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	2L DLBCL	6/11 (54,5)	2/12 (16,7)	3,09 [0,61; 15,61]	0,1516
	3L+ DLBCL	7/28 (25,0)	3/27 (11,1)	1,73 [0,44; 6,76]	0,4231

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola: Polatuzumab Vedotin; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt generelle Verträglichkeit – YO41543

Generelle Verträglichkeit – YO41543					
(Datenschnitt: 07. Februar 2022)					
Endpunkte	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
		Pola+BR	BR	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit UE	2L DLBCL	8/8 (100)	5/5 (100)	0,49 [0,14; 1,70]	0,2525
	3L+ DLBCL	19/19 (100)	9/9 (100)	0,61 [0,23; 1,60]	0,3104
Patienten mit UE Grad ≥ 3	2L DLBCL	5/8 (62,5)	3/5 (60,0)	0,75 [0,17; 3,29]	0,6996
	3L+ DLBCL	16/19 (84,2)	8/9 (88,9)	1,21 [0,49; 3,02]	0,6823
Patienten mit UE Grad 3	2L DLBCL	4/8 (50,0)	3/5 (60,0)	0,58 [0,12; 2,78]	0,4945
	3L+ DLBCL	16/19 (84,2)	7/9 (77,8)	1,40 [0,55; 3,58]	0,4774
Patienten mit UE Grad 4	2L DLBCL	2/8 (25,0)	0/5 (0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,2280
	3L+ DLBCL	8/19 (42,1)	3/9 (33,3)	1,22 [0,32; 4,64]	0,7749
Patienten mit UE Grad 5	2L DLBCL	0/8 (0)	0/5 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/19 (0)	1/9 (11,1)	0,00 [0,00; NE]	0,1306
Patienten mit SUE	2L DLBCL	2/8 (25,0)	1/5 (20,0)	1,19 [0,11; 13,16]	0,8878
	3L+ DLBCL	10/19 (52,6)	2/9 (22,2)	2,75 [0,60; 12,62]	0,1744
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	2L DLBCL	0/8 (0)	1/5 (20,0)	0,00 [0,00; NE]	0,2059
	3L+ DLBCL	3/19 (15,8)	1/9 (11,1)	1,31 [0,14; 12,60]	0,8163

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

Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Spezifische Verträglichkeit – GO29365

Spezifische Verträglichkeit – GO29365					
(Datenschnitt: 21. Oktober 2021)					
Endpunkte	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		statistische Analysen	
		Pola+BR	BR	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Anämie	2L DLBCL	5/11 (45,5)	5/12 (41,7)	1,03 [0,29; 3,61]	0,9639
	3L+ DLBCL	16/28 (57,1)	5/27 (18,5)	2,51 [0,91; 6,89]	0,0649
Thrombozytopenie	2L DLBCL	5/11 (45,5)	4/12 (33,3)	1,31 [0,35; 4,94]	0,6938
	3L+ DLBCL	15/28 (53,6)	9/27 (33,3)	1,27 [0,55; 2,91]	0,5758
Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	2L DLBCL	6/11 (54,5)	9/12 (75,0)	0,60 [0,21; 1,70]	0,3283
	3L+ DLBCL	19/28 (67,9)	12/27 (44,4)	1,26 [0,60; 2,64]	0,5476
Infektionen	2L DLBCL	7/11 (63,6)	8/12 (66,7)	0,41 [0,13; 1,32]	0,1260
	3L+ DLBCL	14/28 (50,0)	12/27 (44,4)	0,68 [0,30; 1,53]	0,3454
Periphere Neuropathie	2L DLBCL	5/11 (45,5)	2/12 (16,7)	2,93 [0,56; 15,39]	0,1837
	3L+ DLBCL	12/28 (42,9)	1/27 (3,7)	10,88 [1,41; 83,81]	0,0041
Tumorlysesyndrom	2L DLBCL	0/11 (0)	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/28 (0)	0/27 (0)	NE [NE; NE]	NE
Hepatische UE	2L DLBCL	2/11 (18,2)	2/12 (16,7)	0,93 [0,13; 6,70]	0,9413
	3L+ DLBCL	5/28 (17,9)	2/27 (7,4)	1,65 [0,30; 9,02]	0,5608
Sekundäre maligne Erkrankungen	2L DLBCL	1/11 (9,1)	2/12 (16,7)	0,00 [0,00; NE]	0,0376
	3L+ DLBCL	1/28 (3,6)	0/27 (0)	NE [NE; NE]	NE
Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)	2L DLBCL	2/11 (18,2)	1/12 (8,3)	2,17 [0,20; 23,92]	0,5176
	3L+ DLBCL	0/28 (0)	0/27 (0)	NE [NE; NE]	NE
Augenerkrankungen	2L DLBCL	0/11 (0)	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/28 (0)	1/27 (3,7)	0,00 [0,00; NE]	0,2899
Kardiale Toxizität und Arrhythmien	2L DLBCL	0/11 (0)	1/12 (8,3)	0,00 [0,00; NE]	0,3384
	3L+ DLBCL	0/28 (0)	4/27 (14,8)	0,00 [0,00; NE]	0,0232
Renale Toxizität (Nierenversagen)	2L DLBCL	2/11 (18,2)	2/12 (16,7)	0,42 [0,04; 4,75]	0,4705
	3L+ DLBCL	3/28 (10,7)	3/27 (11,1)	0,51 [0,08; 3,06]	0,4526
Infusionsbedingte Reaktionen	2L DLBCL	4/11 (36,4)	4/12 (33,3)	1,07 [0,26; 4,37]	0,9222
	3L+ DLBCL	9/28 (32,1)	5/27 (18,5)	1,56 [0,51; 4,76]	0,4279
Gastrointestinale UE	2L DLBCL	8/11 (72,7)	8/12 (66,7)	1,39 [0,51; 3,79]	0,5202

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

	3L+ DLBCL	24/28 (85,7)	18/27 (66,7)	1,00 [0,53; 1,88]	0,9981
Fatigue und Asthenie	2L DLBCL	5/11 (45,5)	8/12 (66,7)	0,53 [0,17; 1,66]	0,2670
	3L+ DLBCL	13/28 (46,4)	11/27 (40,7)	0,85 [0,38; 1,92]	0,7035
Hyperglykämie	2L DLBCL	0/11 (0)	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	1/28 (3,6)	1/27 (3,7)	0,95 [0,06; 15,13]	0,9688
Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz	2L DLBCL	0/11 (0)	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	6/28 (21,4)	1/27 (3,7)	4,75 [0,57; 39,77]	0,1132
Alopezie	2L DLBCL	0/11 (0)	1/12 (8,3)	0,00 [0,00; NE]	0,3384
	3L+ DLBCL	0/28 (0)	0/27 (0)	NE [NE; NE]	NE
Geschmacksstörungen	2L DLBCL	0/11 (0)	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	1/28 (3,6)	0/27 (0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,5637
Arzneimittelinteraktionen	2L DLBCL	0/11 (0)	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/28 (0)	0/27 (0)	NE [NE; NE]	NE
Reproduktionstoxizität	2L DLBCL	0/11 (0)	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/28 (0)	0/27 (0)	NE [NE; NE]	NE
STIAMP	2L DLBCL	0/11 (0)	0/12 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/28 (0)	0/27 (0)	NE [NE; NE]	NE
Immunogenität (ADA)	2L DLBCL	1/11 (9,1)	0/12 (0)	NE [NE; NE]	1,0000
	3L+ DLBCL	0/28 (0)	0/27 (0)	NE [NE; NE]	NE

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

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antikörper; 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; ADA: BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; STIAMP: Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Spezifische Verträglichkeit – YO41543

Spezifische Verträglichkeit – YO41543					
(Datenschnitt: 07. Februar 2022)					
Endpunkte	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
		Pola+BR	BR	HR [95 %-KI]	p-Wert^a
Anämie	2L DLBCL	4/8 (50,0)	1/5 (20,0)	2,28 [0,25; 20,49]	0,4478
	3L+ DLBCL	12/19 (63,2)	4/9 (44,4)	1,72 [0,55; 5,41]	0,3472
Thrombozytopenie	2L DLBCL	5/8 (62,5)	3/5 (60,0)	0,55 [0,12; 2,47]	0,4265
	3L+ DLBCL	15/19 (78,9)	5/9 (55,6)	1,58 [0,57; 4,38]	0,3785
Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	2L DLBCL	6/8 (75,0)	4/5 (80,0)	0,38 [0,10; 1,49]	0,1506
	3L+ DLBCL	16/19 (84,2)	8/9 (88,9)	0,63 [0,24; 1,69]	0,3607
Infektionen	2L DLBCL	4/8 (50,0)	1/5 (20,0)	3,05 [0,34; 27,46]	0,2949
	3L+ DLBCL	7/19 (36,8)	2/9 (22,2)	1,55 [0,32; 7,49]	0,5803
Periphere Neuropathie	2L DLBCL	3/8 (37,5)	0/5 (0,0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,1439
	3L+ DLBCL	4/19 (21,1)	1/9 (11,1)	1,95 [0,22; 17,43]	0,5439
Tumorlysesyndrom	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/19 (0,0)	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Hepatische UE	2L DLBCL	2/8 (25,0)	1/5 (20,0)	1,27 [0,11; 14,04]	0,8450
	3L+ DLBCL	11/19 (57,9)	3/9 (33,3)	2,18 [0,60; 7,88]	0,2250
Sekundäre maligne Erkrankungen	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/19 (0,0)	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	1/19 (5,3)	0/9 (0,0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,5329
Augenerkrankungen	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/19 (0,0)	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Kardiale Toxizität und Arrhythmien	2L DLBCL	2/8 (25,0)	0/5 (0,0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,2280
	3L+ DLBCL	2/19 (10,5)	1/9 (11,1)	0,79 [0,07; 8,78]	0,8488
Renale Toxizität (Nierenversagen)	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	8/19 (42,1)	2/9 (22,2)	2,23 [0,47; 10,57]	0,2984
Infusionsbedingte Reaktionen	2L DLBCL	2/8 (25,0)	2/5 (40,0)	0,58 [0,08; 4,12]	0,5772
	3L+ DLBCL	5/19 (26,3)	2/9 (22,2)	1,16 [0,22; 6,05]	0,8583
Gastrointestinale UE	2L DLBCL	5/8 (62,5)	2/5 (40,0)	1,56 [0,29; 8,50]	0,6065

	3L+ DLBCL	12/19 (63,2)	4/9 (44,4)	1,50 [0,48; 4,75]	0,4838
Fatigue und Asthenie	2L DLBCL	2/8 (25,0)	2/5 (40,0)	0,53 [0,07; 3,75]	0,5146
	3L+ DLBCL	7/19 (36,8)	4/9 (44,4)	0,72 [0,21; 2,49]	0,6051
Hyperglykämie	2L DLBCL	1/8 (12,5)	0/5 (0,0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,4292
	3L+ DLBCL	1/19 (5,3)	0/9 (0,0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,4913
Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz	2L DLBCL	0/8 (0,0)	1/5 (20,0)	0,00 [0,00; NE]	0,2059
	3L+ DLBCL	0/19 (0,0)	1/9 (11,1)	0,00 [0,00; NE]	0,1462
Alopezie	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	1/19 (5,3)	0/9 (0,0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,4913
Geschmacksstörungen	2L DLBCL	0/8 (0,0)	1/5 (20,0)	0,00 [0,00; NE]	0,2059
	3L+ DLBCL	0/19 (0,0)	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Arzneimittelinteraktionen	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/19 (0,0)	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Reproduktionstoxizität	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/19 (0,0)	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
STIAMP	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/19 (0,0)	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Immunogenität (ADA)	2L DLBCL	0/8 (0,0)	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	1/19 (5,3)	0/9 (0,0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,4913

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

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antikörper; 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; ADA: BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; STIAMP: Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: siehe Anhang 4-G

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.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt generelle Verträglichkeit – IPD-Meta-Analyse GO29365 & YO41543

Generelle Verträglichkeit – IPD-Meta-Analyse (Datenschnitt 21. Oktober 2021 (GO29365), 07. Februar 2022 (YO41543))					
Endpunkte	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
		Pola+BR	BR	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit UE	2L DLBCL	19/19 (100)	17/17 (100)	0,65 [0,31; 1,35]	0,3411
	3L+ DLBCL	47/47 (100)	35/36 (97,2)	0,55 [0,33; 0,91]	0,0245
Patienten mit UE Grad ≥ 3	2L DLBCL	15/19 (78,9)	13/17 (76,5)	0,81 [0,37; 1,80]	0,4937
	3L+ DLBCL	40/47 (85,1)	27/36 (75,0)	1,04 [0,62; 1,73]	0,7902
Patienten mit UE Grad 3	2L DLBCL	12/19 (63,2)	12/17 (70,6)	0,77 [0,33; 1,78]	0,4126
	3L+ DLBCL	38/47 (80,9)	25/36 (69,4)	0,98 [0,58; 1,66]	0,9984
Patienten mit UE Grad 4	2L DLBCL	9/19 (47,4)	7/17 (41,2)	1,17 [0,42; 3,27]	0,9601
	3L+ DLBCL	23/47 (48,9)	13/36 (36,1)	1,13 [0,56; 2,25]	0,7440
Patienten mit UE Grad 5	2L DLBCL	4/19 (21,1)	3/17 (17,6)	0,55 [0,09; 3,42]	0,3691
	3L+ DLBCL	7/47 (14,9)	8/36 (22,2)	0,35 [0,11; 1,08]	0,0438 ^b
Patienten mit SUE	2L DLBCL	9/19 (47,4)	11/17 (64,7)	0,31 [0,11; 0,87]	0,0108
	3L+ DLBCL	30/47 (63,8)	16/36 (44,4)	1,08 [0,58; 2,01]	0,8404
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	2L DLBCL	6/19 (31,6)	3/17 (17,6)	1,91 [0,47; 7,83]	0,5705
	3L+ DLBCL	10/47 (21,3)	4/36 (11,1)	1,60 [0,50; 5,15]	0,4740

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.
b: Das KI des Effektschätzers enthält die 1 (Nulleffekt). Somit ist hier trotz signifikantem p-Wert keine Bewertung des Zusatznutzens möglich.

Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: siehe Anhang 4-G

Generelle Verträglichkeit 2L DLBCL (IPD-Meta-Analyse)

In der 2L DLBCL zeigen die ausgewerteten Endpunkte der generellen Verträglichkeit mit einer Ausnahme keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen.

Bei dieser Ausnahme handelt es sich um die schwerwiegenden UE (SUE).

Hier sieht man einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Pola+BR-Arms, was die Zeit bis zu ihrem Auftreten anbelangt (Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,31; 95 %-KI [0,11; 0,87]; $p=0,0108$).

Insgesamt werden SUE bei 47,4 % der Patienten im Pola+BR-Arm und bei 64,7 % der Patienten im BR-Arm dokumentiert. In beiden Armen sind die zumeist genannten SUE Grad 3 SUE.

Nicht nur die Zeit bis zu ihrem Auftreten, sondern auch die Reversibilität der SUE zeigt einen klaren Vorteil für Pola+BR. So sind im Pola+BR-Arm 62,5 % der SUE reversibel, im Vergleichsarm dagegen nur 23,1 %.

Wie oben bereits erwähnt, gibt es in der 2L DLBCL bei der generellen Verträglichkeit, von den SUE abgesehen, keinen weiteren statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen.

Dies gilt auch für die UE Grad 5, die aufgrund ihrer Relevanz trotzdem im Folgenden kurz beschrieben werden sollen (UE Grad 5: Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,55; 95 %-KI [0,09; 3,42]; $p=0,3691$).

UE Grad 5 sind im Pola+BR-Arm bei vier (21,1 %) Patienten dokumentiert, im Vergleichsarm bei drei Patienten (17,6 %).

Von den vier Ereignissen im Pola+BR-Arm zeigen sich drei Ereignisse in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Hierbei handelt es sich jeweils einmal um Tod durch Pneumonie, Sepsis und Herpes-Meningoenzephalitis. Der vierte Todesfall wird in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit Tod durch Lungenödem dokumentiert.

Bei den drei UE Grad 5 im BR-Arm handelt es sich um zwei Ereignisse aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit Tod durch Sepsis und septischem Schock. Des Weiteren wird ein Todesfall in der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ berichtet, der nicht näher ausgeführt wird.

Generelle Verträglichkeit 3L+ DLBCL (IPD-Meta-Analyse)

Wie bereits in der 2L DLBCL stellen sich auch in der 3L+ DLBCL die Endpunkte der generellen Verträglichkeit, von einer Ausnahme abgesehen, ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen dar.

Bei dieser Ausnahme handelt es sich um die UE jeglichen Grades. Hier zeigt die Zeit bis zu ihrem Auftreten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Pola+BR-Arms (Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,55; 95 %-KI [0,33; 0,91]; p=0,0245).

UE jeglichen Grades treten bei allen Patienten im Pola+BR-Arm und bei 97,2 % der Patienten im BR-Arm auf. Im Pola-BR-Arm handelte es sich bei 50,2 %, im BR-Arm bei 45,2 % aller beobachteten UE jeglichen Grades um UE Grad 1.

Insgesamt zeigen sich die UE jeglichen Grades im Pola+BR-Arm zu 77,4 % reversibel, im BR-Arm zu 65,7 %.

Auch bei den UE Grad 5 stellt sich ein signifikanter p-Wert beim Vergleich der beiden Studienarme dar, das Konfidenzintervall enthält jedoch die 1 (Nulleffekt) (Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,35; 95 %-KI [0,11; 1,08]; p=0,0438). Somit ist hier trotz signifikantem p-Wert keine Bewertung des Zusatznutzens möglich. Im Pola+BR-Arm wurden sieben UE Grad 5 (14,9 %) berichtet, im BR-Arm dagegen acht (22,2 %).

Folgende sieben UE Grad 5 werden im Pola+BR-Arm dokumentiert: zwei Todesfälle treten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit Tod durch Infektion und Tod durch Pneumonie auf, ein Todesfall kommt aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“ mit Todesursache malignes Melanom. Letzteres wird als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Weitere UE Grad 5 zeigen sich jeweils in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit einer intrakraniellen Blutung, in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit Nierenversagen, in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit Hämoptoe sowie in der SOC „Gefäßerkrankungen“ mit einem Distributionsschock.

Im BR-Arm stellen sich folgende acht UE Grad 5 dar: Ein Todesfall wird in der SOC „Herzkrankungen“ mit Herzversagen berichtet, ein Weiterer in der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit einem Multiorgandysfunktionssyndrom. Darüber hinaus kommen drei Todesfälle aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit Tod durch Pneumonie, durch Sepsis und durch septischen Schock. Ebenfalls drei Todesfälle zeigen sich in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit Tod durch Hirnblutung, apoplektischen Insult und Leukenzephalopathie.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Spezifische Verträglichkeit – IPD-Meta-Analyse GO29365 & YO41543

Spezifische Verträglichkeit – IPD-Meta-Analyse (Datenschnitt: 21. Oktober 2021 (GO29365), 07. Februar 2022 (YO41543))					
Endpunkte	Teilpopulation	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
		Pola+BR	BR	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Anämie	2L DLBCL	9/19 (47,4)	6/17 (35,3)	1,32 [0,46; 3,78]	0,6395
	3L+ DLBCL	28/47 (59,6)	9/36 (25,0)	2,17 [1,02; 4,63]	0,0303
Thrombozytopenie	2L DLBCL	10/19 (52,6)	7/17 (41,2)	0,94 [0,34; 2,55]	0,9226
	3L+ DLBCL	30/47 (63,8)	14/36 (38,9)	1,31 [0,69; 2,48]	0,3312
Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	2L DLBCL	12/19 (63,2)	13/17 (76,5)	0,51 [0,22; 1,20]	0,2241
	3L+ DLBCL	35/47 (74,5)	20/36 (55,6)	0,96 [0,53; 1,74]	0,5169
Infektionen	2L DLBCL	11/19 (57,9)	9/17 (52,9)	0,70 [0,27; 1,80]	0,4496
	3L+ DLBCL	21/47 (44,7)	14/36 (38,9)	0,79 [0,39; 1,60]	0,4501
Periphere Neuropathie	2L DLBCL	8/19 (42,1)	2/17 (11,8)	4,22 [0,89; 20,07]	0,0569
	3L+ DLBCL	16/47 (34,0)	2/36 (5,6)	6,25 [1,43; 27,36]	0,0083
Tumorlysesyndrom	2L DLBCL	0/19 (0)	0/17 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/47 (0)	0/36 (0)	NE [NE; NE]	NE
Hepatische UE	2L DLBCL	4/19 (21,1)	3/17 (17,6)	1,00 [0,22; 4,58]	0,9613
	3L+ DLBCL	16/47 (34)	5/36 (13,9)	1,86 [0,67; 5,14]	0,1558
Sekundäre maligne Erkrankungen	2L DLBCL	1/19 (5,3)	2/17 (11,8)	0,00 [0,00; NE]	0,0303
	3L+ DLBCL	1/47 (2,1)	0/36 (0)	NE [NE; NE]	NE
Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)	2L DLBCL	2/19 (10,5)	1/17 (5,9)	2,17 [0,20; 23,92]	0,6582
	3L+ DLBCL	1/47 (2,1)	0/36 (0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,4652
Augenerkrankungen	2L DLBCL	0/19 (0)	0/17 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/47 (0)	1/36 (2,8)	0,00 [0,00; NE]	0,2397
Kardiale Toxizität und Arrhythmien	2L DLBCL	2/19 (10,5)	1/17 (5,9)	1,59 [0,14; 17,67]	0,6414
	3L+ DLBCL	2/47 (4,3)	5/36 (13,9)	0,21 [0,04; 1,10]	0,0485
Renale Toxizität (Nierenversagen)	2L DLBCL	2/19 (10,5)	2/17 (11,8)	0,42 [0,04; 4,75]	0,3475
	3L+ DLBCL	11/47 (23,4)	5/36 (13,9)	1,19 [0,41; 3,51]	0,6497
Infusionsbedingte Reaktionen	2L DLBCL	6/19 (31,6)	6/17 (35,3)	0,84 [0,26; 2,70]	0,7509
	3L+ DLBCL	14/47 (29,8)	7/36 (19,4)	1,39 [0,55; 3,52]	0,5145
Gastrointestinale UE	2L DLBCL	13/19	10/17	1,37	0,5220

		(68,4)	(58,8)	[0,59; 3,20]	
	3L+ DLBCL	36/47 (76,6)	22/36 (61,1)	1,14 [0,66; 1,97]	0,7272
Fatigue und Asthenie	2L DLBCL	7/19 (36,8)	10/17 (58,8)	0,54 [0,20; 1,44]	0,1371
	3L+ DLBCL	20/47 (42,6)	15/36 (41,7)	0,83 [0,42; 1,64]	0,5445
Hyperglykämie	2L DLBCL	1/19 (5,3)	0/17 (0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,3320
	3L+ DLBCL	2/47 (4,3)	1/36 (2,8)	1,54 [0,14; 17,41]	0,7329
Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz	2L DLBCL	0/19 (0)	1/17 (5,9)	0,00 [0,00; NE]	0,2904
	3L+ DLBCL	6/47 (12,8)	2/36 (5,6)	2,25 [0,45; 11,33]	0,4227
Alopezie	2L DLBCL	0/19 (0)	1/17 (5,9)	0,00 [0,00; NE]	0,2904
	3L+ DLBCL	1/47 (2,1)	0/36 (0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,4093
Geschmacksstörungen	2L DLBCL	0/19 (0)	1/17 (5,9)	0,00 [0,00; NE]	0,2904
	3L+ DLBCL	1/47 (2,1)	0/36 (0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,5701
Arzneimittelinteraktionen	2L DLBCL	0/19 (0)	0/17 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/47 (0)	0/36 (0)	NE [NE; NE]	NE
Reproduktionstoxizität	2L DLBCL	0/19 (0)	0/17 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/47 (0)	0/36 (0)	NE [NE; NE]	NE
STIAMP	2L DLBCL	0/19 (0)	0/17 (0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/47 (0)	0/36 (0)	NE [NE; NE]	NE
Immunogenität (ADA)	2L DLBCL	1/19 (5,3)	0/17 (0)	NE [NE; NE]	1,0000
	3L+ DLBCL	1/47 (2,1)	0/36 (0)	> 999,99 [0,00; NE]	0,6583

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

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antikörper; 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; BR: Bendamustin, Rituximab; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HR: Hazard Ratio Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht erreicht; Pola: Polatuzumab Vedotin; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; STIAMP: Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: siehe Anhang 4-G

Spezifische Verträglichkeit 2L (IPD-Meta-Analyse)

Die Auswertung der Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit liefert in der 2L DLBCL ein ähnliches Bild beider Studienarme.

Bei ihrem Vergleich zeigt sich nur bei einem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied. Dieser Unterschied betrifft das UE von speziellem Interesse „sekundäre maligne Erkrankungen“, das im Folgenden näher ausgeführt wird.

Sekundäre maligne Erkrankungen

Bei den sekundären malignen Erkrankungen sieht man einen statistisch signifikanten Vorteil für den Pola+BR-Arm (Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,00; 95 %-KI [0,00; NE]; p=0,0303), was die Zeit bis zu ihrem Auftreten anbelangt. So wird im Pola+BR-Arm nur bei 5,3 % der Patienten eine sekundäre maligne Erkrankung berichtet, während dies im BR-Arm mit 11,8 % der Patienten signifikant höher ist. Dieser Unterschied besteht auch bei den höhergradigen UE (UE \geq Grad 3: Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,00; 95 %-KI [0,00; NE]; p=0,0303), nicht aber bei den SUE (Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,00; 95 %-KI [0,00; NE]; p=0,1573). In beiden Studienarmen kommt es aufgrund einer sekundären malignen Erkrankung weder zu einem Behandlungsabbruch noch zu einer Unterbrechung, Reduktion oder Verzögerung der Studienmedikation.

Im Pola+BR-Arm tritt bei einem Patienten nach Abschluss der Studienmedikation (120 bzw. 164 Tage nach Gabe der letzten Dosis Polatuzumab Vedotin) ein Plattenepithelkarzinom auf, das reseziert werden kann, sowie ein myelodysplastisches Syndrom (MDS). Letzteres wurde in Zusammenhang stehend mit Bendamustin eingeschätzt, nicht aber mit Polatuzumab Vedotin (24, 25).

Im BR-Arm werden bei einem Patienten ebenfalls ein MDS sowie Kehildeckelkrebs und bei einem anderen Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom gemeldet (24, 25).

Das UE von speziellem Interesse „sekundäre maligne Erkrankungen“ wird im aktuellen EU RMP, Version 4.0 (34), aufgrund des DLBCL Patientenkollektivs als wichtiges mögliches Risiko eingeschätzt. Patienten mit DLBCL haben aufgrund einer Vielzahl von Faktoren ein erhöhtes Risiko, sekundäre maligne Erkrankungen zu entwickeln. Diese Faktoren schließen eine Dysfunktion des Immunsystems, die mit DLBCL assoziiert ist, genauso ein wie frühere und aktuelle Therapien (Chemotherapie, Strahlentherapie, Anti-CD20 Therapie).

Dass sich insgesamt in der 2L DLBCL eine sekundäre maligne Erkrankung im Pola+BR-Arm signifikant seltener zeigt, unterstreicht das gute Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie.

Spezifische Verträglichkeit 3L+ DLBCL (IPD-Meta-Analyse)

In der 3L+ DLBCL gibt es bei Auswertung der Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit drei statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Studienarmen. Bei diesen drei Endpunkten handelt es sich um die ausgewählten UE „Anämie“, „periphere Neuropathie“ und „kardiale Toxizität und Arrhythmien“, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Anämie

In der 3L+ DLBCL zeigt sich bei den Anämien jeglichen Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen zugunsten des BR-Arms (Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 2,17; 95 %-KI [1,02; 4,63]; p=0,0303), was die Zeit bis zu ihrem Auftreten anbelangt. Eine Anämie tritt im Pola+BR-Arm bei 59,6 % der Patienten auf, im BR-Arm nur bei 25,0 %.

Alle berichteten Anämieereignisse sind Grad 1–3. Die im Pola+BR-Arm dokumentierten Anämien zeigen sich zu über drei Viertel (77,1 %) reversibel, im BR-Arm ist die Reversibilität mit 53,8 % geringer.

Im Gegensatz zum statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen bei den UE jeglichen Grades, zeigen sich keine Unterschiede bei den höhergradigen UE (UE \geq Grad 3: Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 1,65; 95 %-KI [0,58; 4,69]; p=0,3468) und den SUE (Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,90; 95 %-KI [0,08; 10,72]; p=0,8425). Es tritt kein Behandlungsabbruch aufgrund einer alleinigen Anämie auf.

Eine Anämie ist eine bekannte Nebenwirkung zytotoxischer Therapien und stellt ein identifiziertes Risiko von Polatumab Vedotin dar (34).

Daher ist ein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen erwartbar. Im zu untersuchenden Patientenkollektiv zeigen sich alle Anämieereignisse vom Grad 1–3, es gibt keinen Unterschied zwischen beiden Studienarmen bei den schweren und schwerwiegenden Ereignissen und die Reversibilität ist mit über 77 % im Pola+BR-Arm hoch.

Da zudem im Allgemeinen eine Anämie als gut zu diagnostizieren bzw. zu monitorieren und effektiv zu behandeln gilt, kann davon ausgegangen werden, dass bei einer überlegenen Effektivität dieser Verträglichkeitsnachteil von den Patienten als vertretbar eingeschätzt wird.

Periphere Neuropathie

In der 3L+ DLBCL zeigt sich bei der Zeit bis zum Auftreten von Neuropathien jeglichen Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 6,25; 95 %-KI [1,43; 27,36]; p=0,0083), zugunsten des BR-Arms. Eine periphere Neuropathie tritt im Pola+BR-Arm bei 34,0 % auf, im BR-Arm jedoch nur bei 5,6 % der Patienten.

In beiden Studienarmen sind die dokumentierten peripheren Neuropathien UE Grad 1–2, die sich im Pola+BR-Arm zu 70,8 % zurückbilden, im BR-Arm zu 50 %.

Im gesamten vorliegenden Patientenkollektiv treten weder eine höhergradige oder schwerwiegende periphere Neuropathie, noch ein Behandlungsabbruch deswegen auf.

Wie die Anämie ist auch die periphere Neuropathie (sensorisch und / oder motorisch) ein bekanntes identifiziertes Risiko von Polatuzumab Vedotin (34). Sie ist auf das neurotoxische Potential der Wirkkomponente Monomethyl-Auristatin E (MMAE) zurückzuführen.

Es ist zu erwarten, dass bei Analyse der Zeit bis zu ihrem Auftreten ein Nachteil für den Pola+BR-Arm entsteht. Diese Erwartung ist mit einem signifikanten Unterschied in der 3L+ DLBCL auch eingetreten. Da die Ereignisse aber ohne Ausnahme nur als UE Grad 1–2 (mild–moderat) eingeordnet werden und sie sich überwiegend (Pola+BR-Arm: 70,8 %; BR-Arm: 50 %) reversibel zeigen, gelten sie als handhabbar und für den Patienten angesichts überlegener Effektivität tolerierbar.

Kardiale Toxizität und Arrhythmien

In der 3L+ DLBCL zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen zugunsten des Pola+BR-Arms, was die Zeit bis zum Auftreten einer kardialen Toxizität angeht (Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,21; 95 %-KI [0,04; 1,10]; p=0,0485). Eine kardiale Toxizität tritt bei 4,3 % der Patienten im Pola+BR-Arm und bei 13,9 % der Patienten im BR-Arm auf.

Im Pola+BR-Arm werden alle Ereignisse als UE Grad 1–2 eingestuft. Sie zeigen sich zur einen Hälfte reversibel, zur anderen Hälfte am Abklingen.

Im BR-Arm treten neben UE Grad 1–2 dagegen auch UE Grad 3 auf, insgesamt zeigen sich die gemeldeten Ereignisse zu 70 % reversibel.

Bei den höhergradigen oder schwerwiegenden UE wird kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen berechnet (UE \geq Grad 3 / SUE: Pola+BR-Arm vs. BR-Arm: HR 0,00; 95 %-KI [0,00; NE]; p=0,2532). In beiden Armen tritt kein Behandlungsabbruch aufgrund einer kardialen Toxizität auf.

Eine kardiale Toxizität ist eine bekannte Nebenwirkung vieler Zytostatika. Wenn sich hier also, obwohl im Pola+BR-Arm mit Polatuzumab Vedotin eine Zytostatikakomponente zusätzlich gegeben wird, ein signifikanter Vorteil im Pola+BR-Arm zeigt, unterstreicht das die gute Verträglichkeit von Polatuzumab Vedotin. Denn gerade in einem stärker vorbehandeltem Patientenkollektiv ist eine gute kardiale Verträglichkeit entscheidend.

Zusammenfassung der Verträglichkeit

Polatuzumab Vedotin ist in Deutschland bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL zugelassen, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Aufgrund seiner langjährigen klinischen Anwendung war es möglich, ausreichende Erfahrungen im Umgang mit Polatuzumab Vedotin zu sammeln, um das reale Sicherheitsprofil von Polatuzumab Vedotin abzubilden. Wurden in den pivotalen Studien noch eine Vielzahl von UE von speziellem Interesse und ausgewählten UE definiert, um das Sicherheitsprofil von Polatuzumab Vedotin detailliert bewerten zu können, ist im aktuellen EU RMP (34) mit den sekundären malignen Erkrankungen nur ein einziges wichtiges mögliches Risiko in der Liste der Sicherheitsbedenken enthalten. Alle anderen identifizierten und möglichen Risiken werden im EU RMP (34) nicht mehr in die Liste der Sicherheitsbedenken aufgenommen, da sie bekannt sind und über routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten detektiert werden.

Das untersuchte Patientenkollektiv (2L DLBCL und 3L+ DLBCL) ist gekennzeichnet durch eine bzw. mehrere vorangegangene Behandlungen, eine ungünstige Prognose und somit auch durch eine erhöhte Vulnerabilität für das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Bei der Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) wird bei der spezifischen Verträglichkeit nur für die Zeit bis zum Auftreten der ausgewählten UE „Anämien“ und „periphere Neuropathien“ ein statistisch signifikanter Nachteil für den Pola+BR-Arm festgestellt. Die Anämien des Pola+BR-Arms sind alle Grad 1–3. Kein Ereignis definiert über den PT Anämie führt zu einem Behandlungsabbruch. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den peripheren Neuropathien. Diese werden alle als Grad 1–2 eingestuft. Obwohl die periphere Neuropathie ein die Lebensqualität beeinträchtigender Zustand ist, führt kein Ereignis zu einem Behandlungsabbruch. All dies zeigt, dass die für Polatuzumab Vedotin identifizierten Risiken „Anämie“ und „periphere Neuropathie“ für die Patienten überwiegend tolerierbar sind. Des Weiteren wurde im gesamten beobachteten Patientenkollektiv kein einziger Fall einer Arzneimittel-induzierten Leberschädigung berichtet.

Darüber hinaus zeigt sich in der generellen Verträglichkeit ein statistisch signifikanter Vorteil für den Pola+BR-Arm in der 2L DLBCL bei den SUE und in der 3L+ DLBCL bei den UE jeglichen Grades. Trotz Hinzugabe des zytotoxischen Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) tritt kein statistisch signifikanter Nachteil für den Pola+BR-Arm auf, sondern bei zwei Endpunkten der generellen Verträglichkeit sogar ein Vorteil. Dies ist bemerkenswert und unterstreicht das gute Verträglichkeitsprofil von Polatuzumab Vedotin.

Im Kontext der untersuchten Patientenpopulation und der gezeigten Wirksamkeit weist Polatuzumab Vedotin somit eine tolerierbare Verträglichkeit auf.

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.

4.3.1.3.4 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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-34 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Patientenpopulationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543

Subgruppe	Wirksamkeitsendpunkte	Verträglichkeitsendpunkte
Geschlecht	✓	✓
Alter	✓	✓
IPI als Maß der Krankheitsschwere	✓	✓
Geografische Region	✓	✓
Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung	✓	n.d.
Refraktär auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung	✓	n.d.
Vorherige Stammzelltransplantation	✓	n.d.
Abkürzungen: IPI: Internationaler Prognostischer Index; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.		

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-33. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die ITT-Population bzw. Safety-Population für die Verträglichkeitsendpunkte, die komplette Studiendauer und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte.

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Endpunkte mit überzufällig häufig signifikanten Subgruppeninteraktionen dargestellt. 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
- b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Tabelle 4-35 Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für die Patientenpopulationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543

	Anzahl durchgeführter Tests			Anzahl Interaktionen			Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei $\alpha=0,05^*$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen **
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	Gesamt (W+V+)*	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	Gesamt (W+V+)*		
2L DLBCL								
Geschlecht	1	3	4	0	0	0	0,2	nein
Alter	0	1	1	0	0	0	0,1	nein
IPI Status	0	2	2	0	0	0	0,1	nein
Geografische Region	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Refraktär auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Vorherige Stammzelltransplantation	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
3L+ DLBCL								
Geschlecht	2	4	6	0	1	1	0,3	ja
Alter	2	5	7	0	1	1	0,4	ja
IPI Status	2	5	7	0	0	0	0,4	nein
Geografische Region	2	4	6	0	0	0	0,3	nein
Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Refraktär auf vorherige Anti-Lymphom-Behandlung	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Vorherige Stammzelltransplantation	1	0	1	0	0	0	0,1	nein

* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkten.
 ** Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner oder gleich ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.
 Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index

Ad Kriterium a: Konsistenz des Einflusses der Subgruppen über Endpunkte hinweg

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit, eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-35 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurden für die 2L keine Subgruppen identifiziert, welche auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation sind. Für die 3L+ wurden die Subgruppen „Geschlecht“ und „Alter“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Für diese identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (siehe Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36 Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen

Subgruppe	Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten		
	Mortalität	Verträglichkeit	Morbidität
Geschlecht	-	Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses	-
Alter	-	Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses	-

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

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

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigt sich für die Subgruppen „Geschlecht“ und „Alter“ ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche Effektmodifikation. 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. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert werden.

Für die Subgruppe Geschlecht gab es lediglich einen Endpunkt mit einem Hinweis auf eine Interaktion.

Bei dem Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE ergab sich nur bei der Subgruppenkategorie weiblich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,04;0,49] $p=0,0009$) zuungunsten von Pola + BR, bei gleicher Inzidenz.

Insgesamt stellte sich somit kein Fall mit qualitativer Interaktion (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppenkategorien, die in unterschiedliche Richtung zeigen) bei der Subgruppe Geschlecht dar. Daher zeigt sich hierbei kein einheitlicher Trend und der signifikante Interaktionstest muss als Zufallsbefund gewertet werden.

Für die Subgruppe Alter gab es lediglich einen Endpunkt mit einem Hinweis auf eine Interaktion.

Bei dem Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE ergab sich nur bei der Subgruppenkategorie ≥ 65 ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,12;0,80] $p=0,0123$) zuungunsten von Pola + BR, bei gleicher Inzidenz.

Insgesamt stellte sich somit kein Fall mit qualitativer Interaktion (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppenkategorien, die in unterschiedliche Richtung zeigen) bei der Subgruppe Alter dar. Daher zeigt sich hierbei kein einheitlicher Trend und der signifikante Interaktionstest muss als Zufallsbefund gewertet werden.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-37 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-37: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in RCT mit Pola+BR – IPD-Meta-Analyse GO29365/YO41543

Endpunkt	Patientenpopulation	p-Wert des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen in der Patientenpopulation 2L DLBCL und 3L+ DLBCL basierend auf der IPD-Meta-Analyse Datenschnitt: 21. Oktober 2021 (GO29365), 07. Februar 2022 (YO41543)							
		Geschlecht	Alter	IPI als Maß der Krankheitsschwere	Geografische Region	Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom- Behandlung	Refraktär auf vorherige Anti- Lymphom-Behandlung	Vorherige Stammzell- transplantation	Dauer des Ansprechens auf vorherige Anti-Lymphom- Behandlung
OS	2L DLBCL	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
	3L+ DLBCL	0,7559	0,9992	0,0884	0,7452	n.i.	n.i.	n.i.	0,7559
PFS	2L DLBCL	0,1452	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
	3L+ DLBCL	0,3790	0,8118	0,4300	0,4975	n.i.	n.i.	0,2065	0,3790
Patienten mit UE	2L DLBCL	0,1006	0,2591	0,4455	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	3L+ DLBCL	0,0434	0,0494	0,2761	0,6550	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad ≥ 3	2L DLBCL	0,4659	n.i.	0,5289	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	3L+ DLBCL	0,9074	0,2954	0,6049	0,4798	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad 3	2L DLBCL	0,2588	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	3L+ DLBCL	0,5984	0,0640	0,5211	0,7207	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad 4	2L DLBCL	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	3L+ DLBCL	n.i.	0,5137	0,1503	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit UE Grad 5	2L DLBCL	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	3L+ DLBCL	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Patienten mit SUE	2L DLBCL	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	3L+ DLBCL	0,6761	0,7101	0,7131	0,1793	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	2L DLBCL	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	3L+ DLBCL	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, n.i.: Subgruppenanalyse nicht interpretierbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: siehe Anhang 4-G									

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 4-38: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Geschlecht aus der IPD-Meta-Analyse für 3L+ DLBCL

Subgruppe Geschlecht IPD-Meta-Analyse, Datenschnitt: 21. Oktober 2021 (GO29365), 07. Februar 2022 (YO41543)					
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b	Interaktion p-Wert
	Pola+BR	BR			
Patienten mit UE					
Männlich	34/34 (100)	23/24 (95,8)	0,77 [0,42;1,41]	0,3957	0,0434
Weiblich	13/13 (100)	12/12 (100)	0,14 [0,04;0,49]	0,0009	

a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
Abkürzungen: BR: Bendamustin, Rituximab; HR: Hazard Ratio Pola+BR versus BR; IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola: Polatuzumab Vedotin; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: siehe Anhang 4-G

POPULATION: Safety Population, Arms C,D (Study 365)+Polarose, Third-line or beyond (3L+)

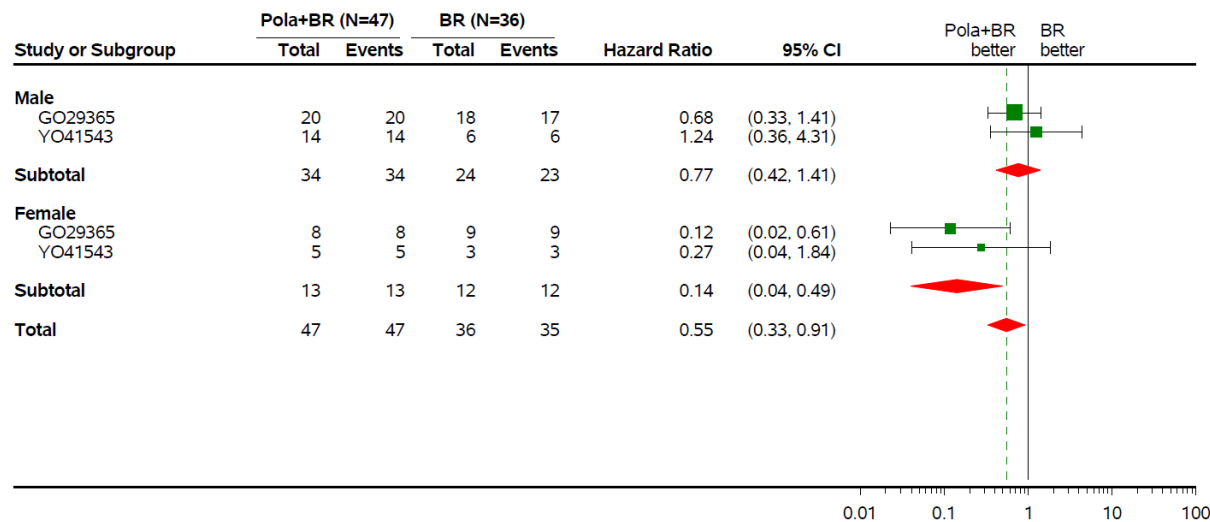
Patients

ENDPOINT: Time to first adverse event

MODEL: Unstratified Analysis

STUDIES: GO29365, YO41543

Hazard Ratio and Heterogeneity Statistics by Sex



* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Study was included as a covariate in the analyses of the Subtotal and Total row.

Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022

Program: ..41077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/g_hr.sas

Output: ..FINAL_CSR_Pooled/prod/output/g_hr_bysex_TTAE_L3PLUS_ARMCPLUSSE_29365_41543.pdf 15DEC2022 13:58

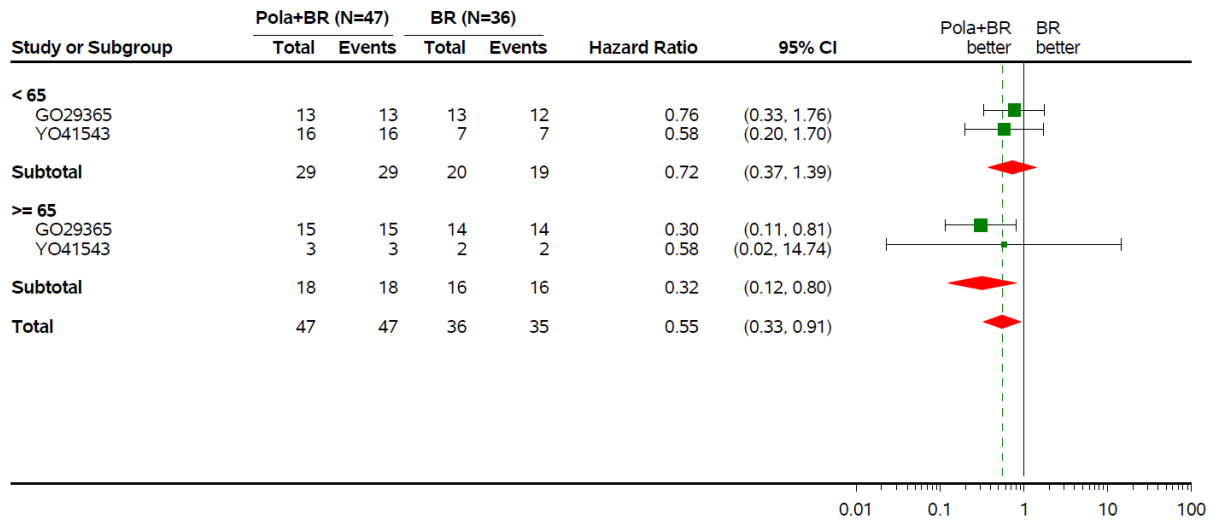
Abbildung 4-19: Forest-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE in der Subgruppe Geschlecht aus der IPD-Meta-Analyse für 3L+ DLBCL (Heterogenität [Männlich / Weiblich]: P=0,4149 / 0,4687 (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), I²=0,00 % / 0,00 %)

Tabelle 4-39: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Alter aus der IPD-Meta-Analyse für 3L+ DLBCL

Subgruppe Alter IPD-Meta-Analyse, Datenschnitt: 21. Oktober 2021 (GO29365), 07. Februar 2022 (YO41543)					
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b	Interaktion p-Wert
	Pola+BR	BR			
Patienten mit UE					
< 65	29/29 (100)	19/20 (95,0)	0,72 [0,37;1,39]	0,4905	0,0494
≥ 65	18/18 (100)	16/16 (100)	0,32 [0,12;0,80]	0,0123	

a: Unstratifizierte Analyse
b: Log-Rank-Test
Abkürzungen: BR: Bendamustin, Rituximab; HR: Hazard Ratio Pola+BR versus BR; IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Pola: Polatuzumab Vedotin; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: siehe Anhang 4-G

POPULATION: Safety Population, Arms C,D (Study 365)+Polarose, Third-line or beyond (3L+)
Patients
ENDPOINT: Time to first adverse event
MODEL: Unstratified Analysis
STUDIES: GO29365, YO41543
Hazard Ratio and Heterogeneity Statistics by Age



* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.
Study was included as a covariate in the analyses of the Subtotal and Total row.
Clinical cut-off: GO29365 21OCT2021 and YO41543 07FEB2022
Program: ..41077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/ACE_FINAL_CSR_Pooled/prod/program/g_fp_hr_sas
Output: ..FINAL_CSR_Pooled/prod/output/g_fp_hr_byage_TTAE_L3PLUS_ARMCDPLUSSE_29365_41543.pdf 16DEC2022 8:19

Abbildung 4-20: Forest-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE in der Subgruppe Alter aus der IPD-Meta-Analyse für 3L+ DLBCL (Heterogenität [< 65 / ≥ 65]: $P=0,6809$ / $0,7064$ (p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) auf IPD), $I^2=0,0\%$ / $0,0\%$)

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
GO29365 ^a	Studienunterlagen ^b (24–26, 35)
	Publikation (27, 28)
	Studienregistereinträge (21, 22)
YO41543	Studienunterlagen (29, 30, 36, 37)
	Studienregistereinträge (23)
<p>a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme C und D (siehe 4.3.1.2.1).</p> <p>b: Der Statistische Analyseplan ist ein Teil des Protokolls (siehe Kapitel 6. STATISTICAL CONSIDERATIONS AND ANALYSIS PLAN). Ein eigenständiger Analyseplan liegt nicht vor.</p>	

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 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-41: 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 4-42: 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 4-43: 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 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.

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 4-45: 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 4-46: 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 4-47: 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 4-48: 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 4.3.1.3.4.***

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 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	PFS		
GO29365 (Arme G & H)	ja	nein	nein	ja
Datenschnitt: 21. Oktober 2021				

Die vorliegenden zusammengefassten Ergebnisse aus den Studienarmen G & H in der Studie GO29365 zeigen in der 2L DLBCL ein medianes OS von 15,3 Monaten (95 %-KI [11,5; NE]) und in der 3L+ DLBCL ein medianes OS von 9,1 Monaten (95 %-KI [6,1; 22,9]), siehe Anhang 4-G). Es traten keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den Studienarmen C und D auf. Die pharmakokinetischen Analysen innerhalb der Studie GO29365 unterstützen die Vergleichbarkeit der lyophilisierten und liquiden Formulierung (25).

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 4-50: 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 4.3.1.3.4.***

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.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sind zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt die Anforderung für die Aussagesicherheit eines Belegs.

Die beiden voneinander unabhängig durchgeführten Studien GO29365 und YO41543 erfüllen die Anforderungen des IQWiG.

GO29365 und YO41543 sind randomisierte, kontrollierte Phase II bzw. Phase III-Studien mit vergleichbarem Design. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da für beide Studien alle randomisierten Patienten in die Auswertung eingingen. Für die Sicherheitsauswertung wurden alle Patienten entsprechend der tatsächlich angewendeten Medikation analysiert. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich nicht. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde jeweils mit „niedrig“ bewertet, da GO29365 und YO41543 adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisiert kontrollierte klinische Studien sind. Alle für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte sind für das DLBCL etabliert, valide und patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial für die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wird ebenfalls mit „niedrig“ bewertet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle für die Einzelstudien vorgesehenen Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte für die kombinierten Studiendaten IPD-metaanalytisch durchgeführt.

Die Studienpopulationen von GO29365 und YO41543 sind sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika und der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Zur Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Obwohl von einer Homogenität der beiden Studienpopulationen ausgegangen werden kann, wurde zur Bewertung der Homogenität der in den beiden Studien beobachteten Therapieeffekte unter der Verwendung von IPD jeweils der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) sowie das I²-Maß berechnet und dargestellt. Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität über alle herangezogenen Endpunkte vor. Somit wurden alle patientenrelevanten Endpunkte mit denselben statistischen Modellen wie unter Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben auf Basis der IPD metaanalytisch zusammengefasst und mit denselben Effektmaßen dargestellt.

Die Zulassungsstudien GO29365 und YO41543 entsprechen dem Evidenzgrad Stufe 1b und haben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Daher ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“

einzustufen. Durch die IPD-metaanalytische Zusammenfassung liegt Evidenz der Stufe 1a vor. Die Studien sind damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

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.

Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, haben eine schlechte Prognose. Für diese Patienten besteht nur in Ausnahmefällen eine Aussicht auf Heilung oder langfristige Remission (38, 39). Die überwiegende Mehrheit spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt innerhalb weniger Monate an den Folgen der Lymphomkrankung (40).

Für Patienten, welche in der Zweitlinientherapie nicht für eine SZT geeignet sind, besteht nach Versagen der Erstlinientherapie, ein großer therapeutischer Bedarf für eine unmittelbar für die Anwendung verfügbare, wirksame und zeitlich begrenzte Therapie.

Patienten nach Versagen von mindestens zwei vorherigen Therapielinien bilden eine sehr heterogene Gruppe. In dieser Population stellt sich die primäre Frage, welche Therapieoption man diesen mehrfach vorbehandelten und meist vulnerablen Patienten anbieten kann. In dieser Behandlungssituation steht neben dem Streben nach einem verlängertem Gesamtüberleben der Wunsch nach einer zeitlich begrenzten Therapie im Fokus der therapeutischen Entscheidung.

In den Studien GO29365 und YO41543 erfolgt der randomisierte, kontrollierte Vergleich von Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, hinsichtlich der Wirksamkeit von Pola+BR im Vergleich mit BR. Im vorliegenden Dossier werden die R/R Populationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL getrennt betrachtet. Die Bewertung des Zusatznutzens von Pola+BR basiert für die Mortalitäts-, Morbiditäts- und Verträglichkeitsendpunkte auf einer IPD-Meta-Analyse dieser beiden Studien.

2L DLBCL

Tabelle 4-51: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domänen Mortalität und Morbidität auf Basis der IPD-Meta-Analyse 2L DLBCL

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Median in Monaten [95 %-KI]		Ausmaß des Zusatznutzens
		Pola+BR	BR	
OS	HR: 0,42 [0,16; 1,10]	16,7 [7,5; NE]	6,0 [5,1; 8,4]	Kein Zusatznutzen belegt
PFS	HR: 0,41 [0,16; 1,08]	10,8 [5,7; NE]	5,1 [2,1; 6,0]	Kein Zusatznutzen belegt
Zusatznutzen				Kein Zusatznutzen belegt
Abkürzungen: BR: Bendamustin, Rituximab; HR: Hazard Ratio Pola+BR versus BR; IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; Pola: Polatumumab Vedotin				

Pola+BR zeigt in der Population 2L DLBCL bei Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR

- eine Verlängerung des medianen OS um mehr als das 2,5-fache (von 6,0 auf 16,7 Monate) und reduziert das Sterberisiko um 58 %. Im Pola+BR-Arm haben 50 % der Patienten ein Ereignis und im BR-Arm 76,5 % der Patienten.
- eine Verringerung des Risikos einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben um 59 %. Pola+BR verlängert das mediane PFS um mehr als das Doppelte von 5,1 Monaten im BR-Arm auf 10,8 Monate im Pola+BR-Arm.

Obwohl keine statistische Signifikanz erreicht wurde, zeigen diese Ergebnisse einen deutlichen numerischen Vorteil und Trend zugunsten von Pola+BR.

Tabelle 4-52: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domäne Verträglichkeit auf Basis der IPD-Meta-Analyse 2L DLBCL

Endpunkte	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzen
Patienten mit UE	0,65 [0,31; 1,35]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit UE Grad ≥ 3	0,81 [0,37; 1,80]	
Patienten mit UE Grad 3	0,77 [0,33; 1,78]	
Patienten mit UE Grad 4	1,17 [0,42; 3,27]	
Patienten mit UE Grad 5	0,55 [0,09; 3,42]	
Patienten mit SUE	0,31 [0,11; 0,87]	
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	1,91 [0,47; 7,83]	
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

In der 2L DLBCL ist die Verträglichkeit in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe des zytotoxischen Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Dies macht das gute Verträglichkeitsprofil von Polatuzumab Vedotin deutlich sichtbar.

3L+ DLBCL

Tabelle 4-53: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domänen Mortalität und Morbidität auf Basis der IPD-Meta-Analyse 3L+ DLBCL

Endpunkt	HR [95 %-KI]	Median in Monaten [95 %-KI]		Ausmaß des Zusatznutzens
		Pola+BR	BR	
OS	0,51 [0,30; 0,86]	11,2 [7,7; 13,9]	3,9 [3,4; 8,9]	Beträchtlicher Zusatznutzen
PFS	0,48 [0,29; 0,81]	6,3 [4,5; 9,8]	3,7 [2,4; 4,6]	Beträchtlicher Zusatznutzen
Zusatznutzen				Beträchtlicher Zusatznutzen
Abkürzungen: BR: Bendamustin, Rituximab; HR: Hazard Ratio; Pola + BR versus BR; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben Pola: Polatuzumab Vedotin; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Pola+BR zeigt in der Population 3L+ DLBCL bei Patienten, die nicht für eine SZT in Frage kommen, im Vergleich zu BR

- eine Verlängerung des medianen OS um das fast 3-fache (von 3,9 auf 11,2 Monate) und reduziert das Sterberisiko signifikant um 49 %.
- eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben um 52 %. Das mediane PFS beträgt im Pola+BR-Arm 6,3 Monate und im BR-Arm 3,7 Monate.

Für Patienten mit 3L+ DLBCL, die nicht für eine SZT in Frage kommen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Die Vermeidung von Progressen bzw. Rezidiven und die Verlängerung des Überlebens sind dabei die zentralen Ziele. Beide Ziele können mit Pola+BR in klinisch relevanter und statistisch signifikanter Weise erreicht werden.

Tabelle 4-54: Ausmaß des Zusatznutzens für die Domäne Verträglichkeit auf Basis der IPD-Meta-Analyse 3L+ DLBCL

Endpunkte	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzen
Patienten mit UE	0,55 [0,33; 0,91]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit UE Grad ≥ 3	1,04 [0,62; 1,73]	
Patienten mit UE Grad 3	0,98 [0,58; 1,66]	
Patienten mit UE Grad 4	1,13 [0,56; 2,25]	
Patienten mit UE Grad 5	0,35 [0,11; 1,08]	
Patienten mit SUE	1,08 [0,58; 2,01]	
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	1,60 [0,50; 5,15]	
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Wie in der 2L DLBCL ist auch in der 3L+ DLBCL die Verträglichkeit in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe des zytotoxischen Wirkstoffs Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Dies macht das gute Verträglichkeitsprofil von Polatuzumab Vedotin deutlich sichtbar.

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

Zusammenfassung – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Pola+BR verlängert bei Patienten mit **2L DLBCL**, die nicht für eine Stammzelltherapie geeignet sind, im Vergleich zur Therapie mit BR das Gesamtüberleben um das 2,5-fache und das Progressionsfreie Überleben um mehr als das Doppelte. Die Verträglichkeit ist in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Bei deutlichem numerischem Vorteil und Trend zu Gunsten von Pola+BR kann ein Zusatznutzen aufgrund von fehlender Signifikanz formell nicht belegt werden (**kein Zusatznutzen belegt**).

Für Patienten mit **3L+ DLBCL**, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Die Vermeidung von Progressen bzw. Rezidiven und die Verlängerung des Überlebens sind dabei die zentralen Ziele. Beide Ziele können mit Pola+BR statistisch signifikant und in klinisch relevanter Weise erreicht werden. Pola+BR

verringert das Progress/Rezidiv-Risiko um die Hälfte und verlängert das mediane Gesamtüberleben um das fast 3-fache. Die Verträglichkeit ist in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe von Polatuzumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar. Daraus ergibt sich für Pola+BR bei Patienten mit 3L+ DLBCL ein **Beleg 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 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
2L DLBCL	Kein Zusatznutzen belegt
3L+ DLBCL	Beträchtlicher Zusatznutzen
Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom;	

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.

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.

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

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. 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.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0; 2023.
4. 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].
5. 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].
6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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].
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. European Medicines Agency. Anticancer GL Rev 6 adopted at ORGAM 05-10-20 clean, 2019.
 14. 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.
 15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022.
 16. 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.

17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Juli 2022; 2022.
18. EMA. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials: NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS [(CPMP/ICH/363/96)]; 1998.
19. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, van den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*; 130(16):1800–8, 2017. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
20. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol*; 88(10):890–4, 2013. doi: 10.1002/ajh.23524.
21. ClinicalTrials.gov. A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT02257567. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02257567?term=nct02257567&draw=2&rank=1> [aufgerufen am: 18.10.2023].
22. EU Clinical Trials Register. A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma: 2014-001361-28. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001361-28/DE> [aufgerufen am: 18.10.2023].
23. ClinicalTrials.gov. 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): NCT04236141. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04236141?term=nct04236141&draw=2&rank=1> [aufgerufen am: 18.10.2023].
24. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Final CSR - Study GO29365: A Phase Ib/II Study Evaluating The Safety, Tolerability And Anti-Tumor Activity Of Polatuzumab Vedotin In Combination With Rituximab (R) Or Obinutuzumab (G) Plus Bendamustine (B) In Relapsed Or Refractory Follicular Or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. [Report No. 1110585 - June, 2022]; 2022.
25. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study GO29365: A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability, and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma. [Report No. 1100670 - June, 2020]; 2020.
26. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Interim CSR - Study GO29365: A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability, and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin

- (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma. [Report No. 1078954, June 2019]; 2019.
27. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/ refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*; 6(2):533–43, 2022.
 28. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*; 38(2):155–65, 2019. doi: 10.1200/JCO.19.00172.
 29. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study YO41543, (POLAROSE): A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 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. [Report No. 1110346 - December, 2021]; 2021.
 30. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Final CSR - Study YO41543, (POLAROSE): A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 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. [Report No. 1118329. October, 2022]; 2022.
 31. F. Hoffmann-La Roche Ltd. FDA Day90Safety-Update; 2019.
 32. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*; 107(1):265–76, 2006. doi: 10.1182/blood-2005-06-2508.
 33. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*; 112(9):1575–84, 2015. doi: 10.1038/bjc.2015.94.
 34. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR POLIVY/POLATUZUMAB VEDOTIN: RMP version number: 4.0 2022; 2022.
 35. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - Study GO29365: A PHASE IB/II STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) OR OBINUTUZUMAB (G) PLUS BENDAMUSTINE (B) IN RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (GO29365) [Version 8; 23.03.2020]; 2020.
 36. F. Hoffmann-La Roche Ltd. STATISTICAL ANALYSIS PLAN - Study YO41543 (POLAROSE): A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED 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 [Version 1; 08.03.2021]; 2021.
37. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - Study YO41543 (POLAROSE): A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED 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 [Version 2; 12.05.2020]; 2020.
 38. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*; 51(1):51–7, 2016. doi: 10.1038/bmt.2015.213.
 39. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*; 52(2):216–21, 2017. doi: 10.1038/bmt.2016.213.
 40. Seshadri T, Stakiw J, Pintilie M, Keating A, Crump M, Kuruvilla J. Utility of subsequent conventional dose chemotherapy in relapsed/refractory transplant-eligible patients with diffuse large B-cell lymphoma failing platinum-based salvage chemotherapy. *Hematology*; 13(5):261–6, 2008. doi: 10.1179/102453308X343527.

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 Syntax 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	Amaya, M. L.; Jimeno, A.; Kamdar, M. Polatuzumab vedotin to treat relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, in combination with bendamustine plus rituximab. <i>Drugs of Today</i> , 56(4), p.287–294, 2020. doi: 10.1358/dot.2020.56.4.3127026	A6 - Publikationstyp
2	McMillan, A.; Sehn, L.; Herrera, A.; Matasar, M.; Kamdar, M.; Assouline, S.; Hertzberg, M.; Kim, T. M.; Kim, W. S.; Ozcan, M.; Hirata, J.; Penuel, E.; Cheng, J.; Ku, G.; Flowers, C. Updated results from a phase Ib/II study in patients (pts) with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) treated with polatuzumab vedotin (pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G). <i>British Journal of Haematology</i> , 185, p.80, 2019. doi: 10.1111/bjh.15854	A6 - Publikationstyp
3	Sehn, L. H.; Flowers, C.; McMillan, A.; Morschhauser, F.; Salles, G.; Felizzi, F.; Launonen, A.; Qayum, N.; Thuresson, P. O. Estimation of long-term survival with polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). <i>Hematological Oncology</i> , 37, p.257–258, 2019. doi: 10.1002/hon.66_2630	A6 - Publikationstyp
4	Sehn, L. H.; Heß, G.; Hertzberg, M.; Opat, S.; Herrera, A. F.; Assouline, S.; Flowers, C. R.; Kim, T. M.; McMillan, A.; Ozcan, M.; Safar, V.; Salles, G.; Musick, L.; Hirata, J.; Chang, Y.; Ku, G.; Matasar, M. J. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma: Updated results of a phase ib/ii randomized study and preliminary results of a single-arm extension. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 44(SUPPL 2), p.129–131, 2021. doi: 10.1159/000518417	A6 - Publikationstyp
5	Sehn, L. H.; Kamdar, M.; Herrera, A. F.; McMillan, A.; Flowers, C.; Kim, W. S.; Kim, T. M.; Özcan, M.; Trněný, M.; Demeter, J.; Hertzberg, M.; Salles, G.; Davies, A.; Hirata, J.; Cheng, J.; Ku, G.; Matasar, M. J. Adding polatuzumab vedotin (POLA) to bendamustine and rituximab (BR) treatment improves survival in patients with relapsed/refractory dlbcl: Results of a phase 2 clinical trial. <i>HemaSphere</i> , 2, p.348–349, 2018. doi: 10.1097/HS9.0000000000000060	A6 - Publikationstyp
6	Sehn, L. H.; McMillan, A.; Matasar, M. J.; Flowers, C. R.; Kamdar, M.; Hertzberg, M.; Assouline, S.; Kim, T. M.; Kim, W. S.; Ozcan, M.; Croft, B.; Herrera, A. F.; Hirata, J.; Cheng, J.; Ku, G. Updated results of a phase Ib/II randomised study: Polatuzumab vedotin (Pola) plus bendamustine (B) and rituximab (R) in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). <i>British Journal of Haematology</i> , 189, p.93–94, 2020. doi: 10.1111/bjh.16638	A6 - Publikationstyp

7	Sehn, Laurie H.; Herrera, Alex F.; Matasar, Matthew J.; Kamdar, Manali; Assouline, Sarit; Hertzberg, Mark; Kim, Tae Min; Kim, Won-Seog; McMillan, Andrew; Özcan, Muhit; Hirata, Jamie M.; Penuel, Elicia; Cheng, Ji; Ku, Grace; Flowers, Christopher R. Polatuzumab vedotin (POLA) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Updated results of a phase (PH) IB/II study. <i>Blood</i> , 132, 2018. doi: 10.1182/blood-2018-99-118551	A6 - Publikationstyp
8	Sehn, Laurie H.; Herrera, Alex F.; Matasar, Matthew J.; Kamdar, Manali; McMillan, Andrew K.; Kim, Tae Min; Kim, Won Seog; Hertzberg, Mark; Ozcan, Muhit; Penuel, Elicia; Cheng, Ji; Hirata, Jamie M.; Ku, Grace; Flowers, Christopher Addition of polatuzumab vedotin to bendamustine and rituximab (BR) improves outcomes in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory (r/r) diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) versus BR alone: Results from a randomized phase 2 study. <i>Blood</i> , 130, 2017. doi:	A6 - Publikationstyp
9	Sehn, Laurie H.; Hertzberg, Mark; Opat, Stephen; Herrera, Alex F.; Assouline, Sarit E.; Flowers, Christopher; Kim, Tae Min; McMillan, Andrew; Ozcan, Muhit; Safar, Violaine; Salles, Gilles; Musick, Lisa; Hirata, Jamie; Chang, YiMeng; Ku, Grace; Matasar, Matthew J. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single-Arm Extension. <i>Blood</i> , 136, p.17–19, 2020. doi: 10.1182/blood-2020-137078	A6 - Publikationstyp
10	Sehn, Laurie H.; Matasar, Matthew J.; Flowers, Christopher R.; Kamdar, Manali; McMillan, Andrew K.; Hertzberg, Mark; Assouline, Sarit; Kim, Tae Min; Kim, Won Seog; Ozcan, Muhit; Croft, Brandon; Hirata, Jamie; Cheng, Ji; Ku, Grace; Herrera, Alex F. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study. <i>Blood</i> , 134, p.4081, 2019. doi: 10.1182/blood-2019-123449	A6 - Publikationstyp
11	Sehn, Laurie Helen; Kamdar, Manali; Herrera, Alex Francisco; McMillan, Andrew; Flowers, Christopher; Kim, Won Seog; Kim, Tae Min; Özcan, Muhit; Demeter, Judit; Hertzberg, Mark; Trněný, Marek; Salles, Gilles A.; Davies, Andrew; Hirata, Jamie H.; Cheng, Ji; Ku, Grace; Matasar, Matthew J. Randomized phase 2 trial of polatuzumab vedotin (pola) with bendamustine and rituximab (BR) in relapsed/refractory (r/r) FL and DLBCL. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 36(15), 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15-suppl.7507	A6 - Publikationstyp

12	Herrera, af; Matasar, M. J.; Assouline, S.; Kamdar, M.; Mehta, A.; Fleury, I.; Kim, W. S.; Kim, T. M.; Bosch, F.; Radford, J. A.; et, al. Polatuzumab vedotin combined with bendamustine (B) and rituximab (R) or obinutuzumab (G) in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) or diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): preliminary results of a phase Ib/II dose-escalation study. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206, 128(22) (no pagination), 2016. doi:	A6 - Publikationstyp
13	Matasar, M.; Herrera, af; Kamdar, M.; Mehta, A.; Assouline, S.; Fleury, I.; Kim, T. M.; Kim, W. S.; Bosch, F.; Radford, J.; et, al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab or obinutuzumab in relapsed/refractory follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: updated results of a phase 1B/2 study. Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain, 102, p.173, 2017. doi:	A6 - Publikationstyp
14	Matasar, M.; Herrera, af; Kamdar, M.; Mehta, A.; Assouline, S.; Fleury, I.; Kim, T. M.; Kim, W. S.; Bosch, F.; Radford, J.; et, al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab or obinutuzumab in relapsed/ refractory FL or DLBCL: updated results of a phase 1b/2 study. Hematological oncology. Conference: 14th international conference on malignant lymphoma palazzo dei congressi. Switzerland, 35, p.271–272, 2017. doi: 10.1002/hon.2438	A6 - Publikationstyp
15	Gupta, Varsha; Singh, Vinit; Khalid, Farhan; Eltoukhy, Hussam; Meghal, Trishala Neutropenia and neutropenic fever with polatuzumab vedotin for diffuse large B-cell lymphoma: Meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of Clinical Oncology, 40(16), 2022. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e19576	A6 - Publikationstyp
16	Borchmann, P.; Vandenberghe, P.; Urbano, A.; Haioun, C.; Lemonnier, F.; Griskevicius, L.; Maury, S.; Holtkamp, S.; Friedrichs, B.; Zadoyan, G.; et, al. TRIAL IN PROGRESS: a RANDOMIZED PHASE II STUDY OF MB-CART2019.1 COMPARED TO STANDARD OF CARE THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DLBCL INELIGIBLE FOR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION. HemaSphere, 6, p.3662–3663, 2022. doi: 10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8	A6 - Publikationstyp
17	Felizzi, F.; Launonen, A.; Thuresson, P-O Approximation of Long-Term Survival with Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine and Rituximab for Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: results Based on The GO29365 Trial. PharmacoEconomics - open, 2022. doi: 10.1007/s41669-022-00339-1	A4 - Endpunkte
18	Glass, B.; Sehn, L. H.; Herrera, af; Matasar, M.; Kamdar, M.; Assouline, S.; Hertzberg, M.; Kim, T. M.; Kim, W. S.; McMillan, A.; et, al. Updated results from a phase Ib/II study in patients (pts) with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) treated with polatuzumab vedotin (pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G). Oncology Research and Treatment, 42, p.3, 2019. doi: 10.1159/000502425	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
5	NCT03274492	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 [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274492	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
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
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	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
11	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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
12	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
13	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
14	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
15	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	A5 - Studientyp
16	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	A5 - Studientyp
17	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
18	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
19	NCT04535102	POLA+BR for Relapsed or Refractory DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04535102	A5 - Studientyp
20	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	A5 - Studientyp
21	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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
22	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
23	2017-002023-21	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 [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002023-21	A2 - Intervention
24	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
25	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
26	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
27	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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
28	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
29	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
30	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
31	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	A2 - Intervention
32	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
33	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
34	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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
35	tno=R000050034	General Drug Use Surveillance (All-Patient Surveillance) of POLIVY for Intravenous Infusion 30mg and 140mg (polatuzumab vedotin 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
36	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
37	NCT03274492	A 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 [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183896	A1 - Patientenpopulation
38	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
39	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
40	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
41	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
42	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	A2 - Intervention
43	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
44	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
45	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
46	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
47	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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
48	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
49	NCT03274492	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 [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03274492	A2 - Intervention
50	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
51	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
52	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
53	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
54	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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
55	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
56	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
57	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
58	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
59	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
60	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
61	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
62	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
63	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
64	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
65	NCT04535102	POLA+BR for Relapsed or Refractory DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04535102	A5 - Studientyp
66	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	A5 - Studientyp
67	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
68	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
69	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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
70	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
71	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 - Patientenpopulatio n
72	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	A1 - Patientenpopulatio n
73	NCT01225354	Injectable Filler for Cheek Flattening [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225354	A1 - Patientenpopulatio n
74	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 - Patientenpopulatio n
75	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 - Patientenpopulatio n
76	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
77	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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
78	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
79	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
80	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
81	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
82	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
83	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
84	NCT05253495	Chemoradiotherapy With Targeted Immunotherapy in Pediatric Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05253495	A1 - Patientenpopulatio n
85	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 - Patientenpopulatio n

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
86	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
87	NCT04679012	Polatuzumab Vedotin in Combination With Chemotherapy in Subjects With Richter's Transformation [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04679012	A5 - Studientyp
88	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 kinase [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	A1 - Patientenpopulation
89	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	A1 - Patientenpopulation
90	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
91	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
92	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
93	?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
94	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
95	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
96	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 biologivcal treatment) will be beneficiary adding of polatuzumab vedotin (new type of biological treatment) to commonly used treatment with bendamustine and rituxima (combination of chemotherpay and biological treatment) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	A5 - Studientyp
97	NCT04679012	Polatuzumab Vedotin in Combination With Chemotherapy in Subjects With Richter's Transformation [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04679012	A5 - Studientyp
98	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	A5 - Studientyp
99	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	A5 - Studientyp
100	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
101	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
102	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
103	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	a1 - Patientenpopulation
104	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	a1 - Patientenpopulation
105	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
106	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
107	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
108	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	A5 - Studientyp
109	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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
110	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
111	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
112	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
113	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
114	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	A5 - Studientyp
115	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	A5 - Studientyp
116	NCT05482425	Autologous Facial Fat Grafting Study [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05482425	A1 - Patientenpopulation
117	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	A5 - Studientyp
118	NCT05410418	Mosunetuzumab and Polatuzumab Vedotin for Untreated Follicular Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05410418	A5 - Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
119	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
120	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
121	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
122	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	A2 - Intervention
123	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
124	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	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
125	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
126	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
127	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 - Patientenpopulatio n
128	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 - Patientenpopulatio n
129	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	a1 - Patientenpopulatio n
130	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
131	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
132	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
133	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
134	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	A5 - Studientyp
135	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
136	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	A1 - Patientenpopulatio n
137	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
138	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
139	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	A2 - Intervention
140	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
141	NCT05410418	Mosunetuzumab and Polatuzumab Vedotin for Untreated Follicular Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05410418	A2 - Intervention
142	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 - Patientenpopulatio n

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
143	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
144	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	A2 - Intervention
145	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 kinase [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	A1 - Patientenpopulation
146	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 Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4- inklusive eines Flow-Charts für den 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- inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GO29365

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie GO29365 umfasst zwei Phasen, die nacheinander und getrennt bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem/refraktären (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder R/R follikulärem Lymphom (FL) durchgeführt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase Ib • Phase II <p>Diese Darstellung beschränkt sich auf die Darstellung von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) vs. BR in der Population R/R DLBCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase Ib, Safety Run-in mit den DLBCL-Kohorten 1a • Phase II, randomisiert, kontrollierter Vergleich der Studienarme C (Pola+BR) vs. Studienarm D (BR), im Nachfolgenden wie folgt abgekürzt: Phase II (RCT) • Phase II, New Formulation Cohort (NFC), bestehend aus den Studienarmen G und H, in denen die lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin geprüft wird, im Nachfolgenden wie folgt abgekürzt: Phase II (NFC, Arm G) bzw. Phase II (NFC, Arm H) <p>Primärer Endpunkt</p> <p><u>Phase Ib (DLBCL):</u> Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination aus Pola+BR in Patienten mit R/R DLBCL und Identifizierung der empfohlenen Phase 2-Dosis (RP2D).</p> <p><u>Phase II (RCT):</u> Bewertung der Wirksamkeit von Pola+BR im Vergleich zu BR allein in Patienten mit R/R DLBCL anhand der mittels kombinierter Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie (PET-CT) bestimmten vollständigen Ansprechrate (CR-Rate) zum Zeitpunkt der Bewertung des primären Ansprechens (PRA, 6–8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder der letzten Dosis der Studienmedikation) gemäß der Beurteilung durch das unabhängige Bewertungskomitee (IRC) entsprechend der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014.</p> <p><u>Phase II (NFC, Arm G):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Evaluation der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Verträglichkeit von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert) in Kombination mit BR in Patienten mit R/R DLBCL.</p> <p><u>Phase II (NFC, Arm H):</u></p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin (Lyophilisat) in Kombination mit BR in Patienten mit R/R DLBCL anhand der mittels PET-CT bestimmten CR-Rate zum Zeitpunkt des PRA (6–8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder der letzten Dosis der Studienmedikation) gemäß der Beurteilung durch das IRC anhand der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014.</p> <p>Statistische Hypothese: Für die primären Endpunkte wurden keine statistischen Hypothesen formuliert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Phase II (RCT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Pola+BR • Immunogenität von Polatuzumab Vedotin (Bestimmung von Anti-Drug-Antikörpern, ADA, Anti drug antibody) • Potentielle Beziehungen zwischen der Bildung von ADA und anderen Ergebnismessungen (z. B. Pharmakokinetik, Wirksamkeit, Sicherheit) • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Pola+BR <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung potentieller pharmakokinetischer Interaktionen zwischen Polatuzumab Vedotin und BR - Evaluation der pharmakokinetischen Expositions-Wirkungs-Beziehung (z. B. Wirksamkeit, Sicherheit) • Wirksamkeit von Pola+BR im Vergleich zu BR anhand der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014: <ul style="list-style-type: none"> - CR zum Zeitpunkt des PRA mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - objektives Ansprechen (OR) zum Zeitpunkt des PRA mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - CR zum Zeitpunkt des PRA mittels CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - OR zum Zeitpunkt des PRA mittels CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - Bestes objektives Ansprechen (BOR) mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - BOR, Dauer des Ansprechens (DOR) und progressionsfreies Überleben (PFS) mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch das IRC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Symptome und Auswirkung der peripheren Neuropathie auf die Funktionalität im Alltag mittels Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale (TINAS) <p><u>Phase II (NFC, Arm G):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit von lyophilisiertem Polatuzumab Vedotin und BR anhand der modifizierten Lugano-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - CR zum Zeitpunkt des PRA mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - OR zum Zeitpunkt des PRA mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - CR zum Zeitpunkt des PRA mittels CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - OR zum Zeitpunkt des PRA mittels CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - BOR mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - DOR mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - PFS mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - Ereignisfreies Überleben (EFS) mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - Gesamtüberleben (OS) • Immunogenität von Polatuzumab Vedotin mittels Bestimmung von ADA <p><u>Phase II (NFC, Arm H):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit von lyophilisiertem Polatuzumab Vedotin und BR anhand der modifizierten Lugano-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - CR zum Zeitpunkt des PRA mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - OR zum Zeitpunkt des PRA mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - BOR mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - DOR mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - PFS mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt - EFS mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - OS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert) in Kombination mit BR • Immunogenität von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert) mittels Bestimmung von ADA • Pharmakokinetik von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert) in Kombination mit BR <p>Explorative Endpunkte</p> <p><u>Phase II (RCT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung von Biomarkern, die in Zusammenhang mit dem Drug Target und dem Wirkmechanismus von Polatuzumab Vedotin und/oder Rituximab stehen und/oder Biomarkern, die in Zusammenhang mit der Tumorbiologie stehen, und/oder Assessments, die zur Verbesserung der Diagnostik beitragen und die das Ansprechen auf bzw. die Resistenz gegenüber einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin vorhersagen können; hierzu zählen unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> - CD79b Expression - Prognostisch relevante DLBCL-Subtypen (ABC/GCB) - Lymphom-assoziierte Mutationen und Tumormarker - Apoptoseregulatoren wie BCL-2 - Minimale Resterkrankung (MRD), quantifiziert anhand Lymphom-spezifischer DNA aus peripherem Blut • Prognostische Signifikanz von Interim-PET-CT • Langzeitendpunkte, Bewertung anhand der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014: <ul style="list-style-type: none"> - DOR mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - PFS mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - EFS mittels PET-CT oder CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - OS <p><u>Phase II (NFC, Arm H):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung von Biomarkern, die in Zusammenhang mit dem Drug Target und dem Wirkmechanismus von Polatuzumab Vedotin und/oder Rituximab stehen und/oder Biomarkern, die in Zusammenhang mit der Tumorbiologie stehen, und/oder Assessments, die zur Verbesserung der Diagnostik beitragen und die das Ansprechen auf bzw. die Resistenz gegenüber einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin vorhersagen können; hierzu zählen unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> - CD79b Expression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Prognostisch relevante DLBCL-Subtypen (ABC/GCB) - Apoptoseregulatoren wie BCL-2 oder c-MYC <p>Statistische Hypothese Phase II (NFC, Arm G)</p> <p>Die Nullhypothese (H0) für den sekundären Endpunkt CR-Rate (bestimmt mittels PET-CT) lautet, dass sie kleiner gleich 17,5 % ist:</p> <p style="text-align: center;">H0: PET CR-Rate ≤ 17,5 %</p> <p>Die Alternativhypothese (H1) lautet, dass die CR-Rate (bestimmt mittels PET-CT) größer als 17,5 % ist:</p> <p style="text-align: center;">H1: PET CR-Rate > 17,5 %</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische Phase Ib/II-Studie. Ein Teil (Phase II [RCT]) ist eine randomisierte und kontrollierte Parallelgruppenstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1. Die restlichen Studienteile wurden unkontrolliert durchgeführt.</p> <p>Die Studie besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase Ib • Phase II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 27.04.2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tests mit einer Polatuzumab Vedotin Dosierung von 2,4 mg/kg werden, aufgrund einer teilweisen Aussetzung klinischer Studien (Partial Clinical Hold) durch die Food and Drug Administration (FDA) für diese Dosierung, ausgestellt im September 2014, nicht länger durchgeführt. Tests mit einer Polatuzumab Vedotin Dosierung von 1,8 mg/kg oder niedriger sind weiterhin erlaubt. Folglich wird eine Dosissteigerung auf 2,4 mg/kg nicht mehr durchgeführt. Der Phase Ib Dosissteigerungsteil wird in ein Sicherheits-Run-in abgeändert, um zusätzliche Sicherheitsdaten zu der 1,8 mg/kg Dosierung zu sammeln • Da der Dosissteigerungsteil der Studie zu einem Sicherheits-Run-in für die 1,8 mg/kg Dosis abgeändert wurde, wurde der Zeitpunkt, zu dem Phase II der Studie stattfindet, klargestellt. Nach dem Abschluss des Pola+BR Sicherheits-Run-ins kann mit der Rekrutierung für Phase II (RCT) begonnen werden • Richtlinien für Dosisänderungen von Polatuzumab Vedotin wurden dahingehend aktualisiert, dass eine Dosisreduktion auf 1,4 mg/kg Polatuzumab Vedotin bei Grad 2 oder Grad 3 peripherer Neuropathie erlaubt ist. Dosisreduktionen unter 1,8 mg/kg Polatuzumab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vedotin bei Neutropenie oder Thrombozytopenie werden nicht erlaubt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden innerhalb der Studie wie im Folgenden aufgeführt aktualisiert. Diese Aktualisierung betrifft nicht die Erfassung oder die routinemäßige regulatorische Meldung dieser unerwünschten Ereignisse, die aus der AESI-Liste entfernt wurden <ul style="list-style-type: none"> - Periphere Neuropathie (sensorisch und/oder motorisch) wurde bereits als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung von Polatuzumab Vedotin klassifiziert. Deshalb müssen nicht schwerwiegende UE, die auf eine Diagnose, Anzeichen oder Symptome einer peripheren Neuropathie hinweisen, nicht mehr umgehend vom Prüfarzt an den Sponsor gemeldet werden. Diese Anpassung ändert nicht die Vorgehensweise des Sponsors der engmaschigen Überwachung von Daten, die auf eine periphere Neuropathie hinweisen. Eine umfassende UE Dokumentation über die eingeleiteten Maßnahmen bei Auftreten einer Diagnose oder Anzeichen/Symptomen, die auf eine sensorischen und/ oder motorischen Neuropathie hinweisen, wird fortgeführt - Wie in Abschnitt 5.3.5.8 und Abschnitt 5.4 des Studienprotokolls beschrieben, werden alle Todesfälle während der Studie, die nicht auf eine Progression der Erkrankung zurückzuführen sind, ungeachtet der Beziehung zu der Studienmedikation, im elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) für unerwünschte Ereignisse aufgenommen und sofort an den Sponsor gemeldet. Daher wurden Todesfälle während der Studie, die nicht auf eine Progression der Erkrankung zurückzuführen sind, aus der Liste der nicht schwerwiegenden AESI entfernt • Neue Ansprechkriterien für Lymphome wurden nach der Finalisierung des Protokolls veröffentlicht. Deshalb wurden die Ansprechkriterien für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) in Anhang 4 des Studienprotokolls aktualisiert. Die Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) werden verwendet, um das CR mittels PET zum Zeitpunkt der Bewertung des primären Ansprechens durch das IRC zu beurteilen. Die Lugano-Kriterien werden außerdem für die Beurteilung von CR und OR mittels PET und CT, sowie DOR, PFS und EFS durch den Prüfarzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwendet. Die B-Symptomatik wird nicht länger erfasst. Knochenmarksuntersuchungen bei Screening sind für Patienten mit DLBCL nicht mehr notwendig</p> <p>Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) vom 14.09.2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ausschlusskriterien wurden um die folgenden Punkte ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> - primäre und sekundäre ZNS-Lymphome - Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation (SZT) für R/R DLBCL Patienten • Die modifizierten Lugano-Kriterien wurden geändert, um Notwendigkeit von Knochenmarksentnahme bei Patienten mit DLBCL bei Screening einzuschließen. Ansprechen wird durch das IRC und den Prüfarzt auf der Grundlage von körperlichen Untersuchungen, CT Aufnahmen, PET-Aufnahmen und Knochenmarkuntersuchungen gemäß der modifizierten Lugano-Kriterien beurteilt • Die Richtlinien für die Überwachung von Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten mit okkult oder vorangegangener Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion (negatives Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] und positiver HBV-c-Antikörper [HBcAb]) und nicht detektierbarer HBV-DNA bei der Eingangsuntersuchung wurden aktualisiert, um einen monatlichen HBV-DNA-Test während und für mindestens 12 Monate nach Abschluss der Studienbehandlung zu verlangen • Die Richtlinien für einen Schwangerschaftstest für alle gebärfähigen Frauen wurden aktualisiert, um einen Blutschwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 und einen Blut- oder Urinschwangerschaftstest vor der Gabe der Studienmedikation in jedem nachfolgenden Zyklus zu verlangen • Die Richtlinien für die Prävention einer Schwangerschaft für Männer wurden aktualisiert, um den Zeitraum der Empfängnisverhütung auf 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu erhöhen <p>Protokolländerung Nr. 3 (Version 4) vom 11.07.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Beurteilung mittels PET-Aufnahmen wurden zu PET-CT-Aufnahmen geändert (Abschnitt 2.2.3, 2.2.5, 3.4.2, 4.5.7, 6.1, 6.4.1, 6.4.2, und 6.8 des Studienprotokolls) • Das Protokoll wurde dahingehend geändert, dass die Verwendung des Ausdrucks „Plötzlicher Tod“ im eCRF für unerwünschte Ereignisse verboten wurde, es

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sei denn, er wird in Kombination mit der vermuteten Todesursache (z. B. „plötzlicher Herztod“) verwendet (Abschnitt 5.3.5.8 des Studienprotokolls)</p> <p>Protokolländerung Nr. 4 (Version 5) vom 16.11.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Phase II, einarmige Kohorte wurde hinzugefügt (Phase II [NFC, Arm G]). Diese soll ca. 20–30 Patienten mit R/R DLBCL einschließen, die die neue lyophilisierte Formulierung von Polatuzumab Vedotin (140 mg/Vial) zusätzlich zu BR erhalten werden, um klinische Erfahrung mit der Kombination von Pola+BR bei R/R DLBCL hinsichtlich Pharmakokinetik und Sicherheit zu sammeln (Abschnitt 1.2.1.2 des Studienprotokolls). In diesem Zusammenhang wurden folgende Anpassungen am Studienprotokoll vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> - zusätzliche Endpunkte für diese Kohorte (Abschnitt 2 des Studienprotokolls) - aktualisierte Studienbeschreibung, um die neue Kohorte einzuschließen (Abschnitt 3 des Studienprotokolls) - aktualisierte Handhabungs- und Zubereitungsanweisungen für die neue Formulierung von Polatuzumab Vedotin (Abschnitt 4.3.2.4 des Studienprotokolls) - aktualisierter Zeitplan der Beurteilungen, um die neue Kohorte einzuschließen (Anhang 1 des Studienprotokolls) - aktualisierter Zeitplan für die Entnahme der pharmakokinetischen und ADA Proben • Die Einschlusskriterien für DLBCL wurden aktualisiert, um die World Health Organization (WHO) Klassifikation 2016 widerzuspiegeln • Die Empfehlung, Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF, Granulocyte-colony stimulating factor) zu verabreichen, wurde aufgrund des mit Bendamustin assoziierten Risikos für Infektionen und des potentiell additiven Risikos, das von Polatuzumab Vedotin ausgeht, zu einer Anforderung abgeändert (Abschnitt 4.4.1.1 des Studienprotokolls) • Eine Anforderung, antivirale und anti-Pneumocystis Prophylaxe zu verabreichen, wurde angesichts des mit Bendamustin assoziierten Risikos für Infektionen und des potentiell additiven Risikos, das von Polatuzumab Vedotin ausgeht, hinzugefügt • Für die DLBCL-Kohorte wurden DOR und PFS gemäß Beurteilung durch das IRC zu den sekundären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkten hinzugefügt (Abschnitt 2.2.3 des Studienprotokolls)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die sekundären Endpunkte wurden verdeutlicht, um sicherzustellen, dass die sekundären Wirksamkeits-Endpunkten, die in Abschnitt 2.2.3 des Studienprotokolls beschrieben werden, und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte in Abschnitt 6.4.2 des Studienprotokolls konsistent sind <p>Protokolländerung Nr. 5 (Version 6) vom 31.05.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Wirksamkeitsbeurteilung durch das IRC für die neue Formulierung (NF) wurde hinzugefügt (Abschnitt 2.3.2.1 und 6.4.2 des Studienprotokolls) • Die Beurteilung von Patienten mit DLBCL durch das IRC wurde hinzugefügt (Abschnitt 2.2.3, 3.4.2 und 6.4.2 des Studienprotokolls) • 10 zusätzliche Patienten mit R/R DLBCL mit einer vorangegangenen Therapie (d. h. zweite Linie [2L]) wurden zur einarmigen Phase II (NFC, Arm G) hinzugefügt, um die Wirksamkeit von Polatumab Vedotin (lyophilisiert) in Kombination mit Bendamustin und Rituximab in dieser Patientenpopulation zu beurteilen (Abschnitt 3.1, 3.1.2, 3.1.2.3 und 6.1; Abbildung 1 des Studienprotokolls). Die Anzahl der Zentren für diesen Teil der Studie wurde aktualisiert, um die zusätzlichen Patienten aufnehmen zu können (Abschnitt 3.1 des Studienprotokolls) <p>Protokolländerung Nr. 6 (Version 7) vom 02.10.2018</p> <p>Hauptgrund dieser Änderung war die Einführung eines neuen Arms (Arm H) in Phase II (NFC), um ungefähr 60 Patienten mit R/R DLBCL einzuschließen, die die lyophilisierte Formulierung von Polatumab Vedotin (140 mg/Vial) zusätzlich zu BR erhalten sollen, und damit zusätzliche klinische Erfahrungen zu der Kombination von Polatumab Vedotin (Lyophilisat) und BR zu gewinnen.</p> <p>Zusätzlich wurden folgende Änderungen bei den Einschlusskriterien vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Löschung des Einschlusskriteriums für HHV8-positive DLBCL, nicht weiter spezifiziert, da es sich um eine vorläufige Diagnose handelt • Gebärfähige Frauen verzichten darauf, während und für einen festgelegten Zeitraum nach der Behandlung Eizellen zu spenden <p>Protokolländerung Nr. 7 (Version 8) vom 23.03.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Sicherheitshinweise für Polatumab Vedotin wurden in Bezug auf die Neueinstufung der identifizierten Risiken aktualisiert, um eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Übereinstimmung mit der Einverständniserklärung (ICF) und der Prüfarztbroschüre herzustellen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Sicherheitshinweise für Bendamustin wurden in Bezug auf Hepatitis-B-Reaktivierung und Hautreaktionen aktualisiert, um sie an die ICF und die britische Zusammenfassung der Produktmerkmale anzupassen • Die Informationen zum Medical Monitor sowie zum medizinischen Notfallkontakt wurden aktualisiert • Die Berichtsanforderungen für Fälle von Zweitmalignomen wurden aktualisiert und sollten auf unbestimmte Zeit für alle Probanden gemeldet werden • Versehentliche Überdosierung und medizinische Fehler müssen nicht mehr innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses gemeldet werden laut aktualisierter Meldeanforderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 18 Jahren oder älter • Unterschriebene Einverständniserklärung muss vorliegen • Patient ist nach Einschätzung des Prüfarztes in der Lage sich an das Studienprotokoll zu halten • Eine durch histologischen Befund bestätigte Diagnose eines DLBCL • Patient muss davor mindestens eine Therapie für DLBCL erhalten haben. Patienten müssen, entsprechend der unten genannten Angaben, entweder ein Rezidiv nach einer Therapie erlitten oder therapierefraktär geworden sein <ul style="list-style-type: none"> - R/R DLBCL <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die für eine Zweit-Linien Therapie mit einer SZT nicht in Frage kommen, mit einem progressiven Verlauf oder ohne Ansprechen auf die Therapie (stabile Erkrankung [SD]) weniger als 6 Monate nach Beginn der Initialtherapie (2L refraktär) ○ Patienten, die für eine Zweit-Linien SZT nicht in Frage kommen, mit einem Rezidiv nach initialem Ansprechen 6 Monate oder länger nach Beginn der Initialtherapie (2L rezidiv) ○ Patienten, die für eine Dritt-Linien SZT (oder mehr) nicht in Frage kommen, mit einem progressiven Verlauf oder ohne Ansprechen innerhalb von 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie (3L+ refraktär) ○ Patienten, die für eine Dritt-Linien SZT (oder mehr) nicht in Frage kommen, mit einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rezidiv nach initialem Ansprechen 6 Monate oder länger nach Beginn der vorherigen Therapie (3L+ rezidiv)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusätzlich zu dem oben definierten Ansprechen auf vorherige Therapieregime, werden in Phase II (NFC) folgende Diagnosen nach der 2016 WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasien eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> ○ DLBCL, nicht anderweitig klassifiziert (NOS) (einschließlich Keimzentrum-B-Zell-Typ und aktivierter B-Zell-Typ) ○ T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom ○ Hochgradige B-Zell-Lymphome mit MYC und BCL-2 und/oder BCL-6 Translokationen ○ Hochgradige B-Zell-Lymphome, NOS ○ Primär mediastinale (thymische) großzellige B-Zell-Lymphome ○ Epstein-Barr Virus positive DLBCL, NOS • Falls der Patient vorher Bendamustin erhalten hat, muss die Ansprechdauer über ein Jahr betragen (für Patienten mit einem Rezidiv nach vorangegangener Therapie) • Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion, die durch ein bildgebendes Verfahren (CT oder MRT) in ihrer längsten Dimension größer als 1,5 cm eingestuft wurde • Bestätigte Verfügbarkeit von archiviertem oder frisch entnommenem Tumorgewebe vor Studieneinschluss: <ul style="list-style-type: none"> - In Phase II (NFC) müssen Gewebe- und Pathologiebefunde für eine zentrale pathologische Beurteilung eingereicht werden • Lebenserwartung von mindestens 24 Wochen • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 • Ausreichend hämatologische Funktion, außer die Beeinträchtigung ist auf die zugrundeliegende Krankheit zurückzuführen, wie eine erhebliche Knochenmarksbeteiligung oder ein sekundärer Hypersplenismus, aufgrund einer Beteiligung der Milz durch das Lymphom, gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt. Ausreichende hämatologische Funktion wird wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin ≥ 9 g/dl - ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ - Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/L$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Frauen im gebärfähigen Alter mit einer negativen Serumschwangerschaft 7 Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation • Gebärfähige Frauen müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden • Zeugungsfähige Männer müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte von schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper (MAbs) bzw. mit rekombinanten Antikörper verwandte Fusionsproteine oder eine bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie auf murine Produkte • Kontraindikation für Bendamustin oder Rituximab • Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Mannitol (Mannitol ist ein Hilfsstoff in Bendamustin) • Erhalt eines MAbs, Radioimmun- oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugates (ADC) innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels oder 4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1, je nachdem welcher Zeitraum länger ist • Behandlung mit einer Radio- Chemo-, Immun-, immunsupprimierenden Therapie oder eines Wirkstoffs, der sich mit dem Ziel Krebs zu behandeln, in der Prüfung befindet, innerhalb von 2 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> - Jede akute, klinisch signifikante behandlungsbedingte Toxizität vorheriger Therapien, ausgenommen Alopezie, muss vor Zyklus 1, Tag 1 auf Grad 2 oder kleiner abgeklungen sein - Eine erst kürzlich erfolgte Behandlung mit Rituximab ist zulässig, so lange der Zeitpunkt der letzten Dosis mehr als 2 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 liegt - Sollte die vorherige Behandlung unter mehr als ein Ausschlusskriterium fallen (z. B. MAbs und Immuntherapie), muss das strengere Kriterium erfüllt sein • Eine andauernde Behandlung mit Kortikosteroiden über 30 mg/Tag Prednison oder einer äquivalenten Dosis aus anderen Gründen, als zur Symptomkontrolle des Lymphoms:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden mit ≤ 30 mg/Tag Prednison oder einer äquivalenten Dosis bekommen, müssen vor Studieneinschluss und Therapieinitiierung (Zyklus 1, Tag 1) auf eine stabile Dosierung eingestellt sein - Eine andauernde Behandlung mit Kortikosteroiden zur Symptomkontrolle des Lymphoms ist erlaubt • Behandlung mit chimärer Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie innerhalb von 100 Tagen vor Zyklus 1, Tag 1 • Vollendung einer autologen SZT innerhalb von 100 Tagen vor Zyklus 1, Tag 1 • Vorherige allogene SZT • Eignung für eine autologe SZT • Umwandlung einer indolenten Erkrankung in ein DLBCL in der Vorgeschichte • Primäres oder sekundäres ZNS-Lymphom • Aktuelle Grad > 1 periphere Neuropathie • Vorgeschichte anderer Malignitäten, die die Einhaltung des Protokolls oder die Auswertung der Ergebnisse beeinflussen könnten. Ausnahme sind unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit einer Vorgeschichte eines kurativ behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut, eines Carcinoma in situ des Zervix oder eines duktales Carcinoma in situ der Brust zu jeder Zeit vor der Studie sind zugelassen - Ein Patient mit jeder anderen Malignität, die ausschließlich operativ mit einer kurativen Absicht behandelt wurde und die ohne Behandlung 3 oder mehr Jahre vor Studieneinschluss in Remission ist, ist zugelassen - Patienten mit einem niedriggradigen Prostatakarzinom in einem frühen Stadium, das nicht behandlungsbedürftig ist, zu jeder Zeit vor der Studie, sind zugelassen • Anzeichen einer signifikanten, unkontrollierten Begleiterkrankung, die die Einhaltung des Protokolls oder die Auswertung der Ergebnisse beeinflussen könnte, einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen (wie New York Heart Association Klasse III oder IV Herzerkrankungen, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabiler Arrhythmien oder instabiler Angina) oder signifikante Lungenerkrankungen (einschließlich obstruktiver pulmonaler Erkrankungen und eine Vorgeschichte von Bronchospasmen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte aktive bakterielle, virale, mykobakterielle, parasitäre, Pilz- oder andere Infektionen (ausgenommen Pilzinfektionen des Nagelbetts) bei Studieneinschluss, oder eine ausgeprägte Infektionsepisode, die eine Behandlung mit intravenösen (i.v.) Antibiotika oder eine Hospitalisierung erforderte, innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 (bezogen auf den Abschluss der Antibiotikabehandlung) • Patienten mit einer latenten oder Verdacht auf Tuberkulose: <ul style="list-style-type: none"> - Eine latente Tuberkulose sollte nach den lokalen Testanforderungen bestätigt werden. • Positives Testergebnis auf eine chronische HBV-Infektion (definiert als positiver Bluttest auf HBsAg) <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit einer okkulten oder vorherigen HBV-Infektion (definiert als negativer HBsAg und positiver HBcAb) können eingeschlossen werden, falls HBV-DNA nicht nachweisbar ist, vorausgesetzt, dass sie einverstanden sind, sich an Tag 1 jedes Zyklus und anschließend monatlich für mindestens 12 Monate nach dem letzten Zyklus der Studienbehandlung einem DNA-Test zu unterziehen. Patienten, die einen schützenden HBsAb-Titer nach einer Impfung oder vorherigen, aber ausgeheilten Hepatitis B aufweisen, sind zugelassen • Positives Testergebnis auf Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die positiv auf HCV-Antikörper getestet wurden, sind nur dann zugelassen, wenn eine PCR auf HCV-RNA negativ ausfällt • Bekannte Vorgeschichte eines positiven Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Bluttests <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit unbekanntem HIV-Status werden bei Screening auf HIV getestet, wenn dies entsprechend der lokalen Regularien erforderlich ist • Bekannte Infektion mit Humanen T-Lymphotropen Virus 1 (HTLV-1) • Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der Behandlung • Kürzlich statt gefundene, große Operation (innerhalb von 6 Wochen vor Beginn von Zyklus 1, Tag 1) außer zu Diagnosezwecken • Schwangere, Stillende oder Frauen mit Kinderwunsch innerhalb eines Jahres nach der letzten Dosis der Studienbehandlung in der Rituximab Kohorte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jeder der folgenden abnormalen Laborparameter, außer die Abweichung des Laborparameters wird gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt durch das zugrundeliegende Lymphom verursacht: <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin > 1,5 x des oberen Grenzwertes des Referenzbereichs (ULN) oder eine gemessene Kreatinin-Clearance von < 40 mL/min - AST oder ALT > 2,5 x ULN - Gesamtbilirubin ≥ 1,5 x ULN <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit dokumentiertem Morbus Gilbert-Meulengracht können zugelassen werden, wenn ihr Gesamtbilirubin ≤ 3 x ULN ist - INR oder PT > 1,5 x ULN in Abwesenheit von therapeutischer Antikoagulation - PTT oder aPTT > 1,5 x ULN in Abwesenheit von Lupus-Antikoagulantien • Jede andere Krankheit, Stoffwechselstörung, jeder Befund einer körperlichen Untersuchung oder Befund einer klinischen Laboruntersuchung, die/der einen begründeten Verdacht erregt, dass eine Krankheit oder ein Zustand vorliegt, die/der gegen die Verwendung eines in der Prüfung befindlichen Arzneimittels spricht oder die Auswertung der Ergebnisse beeinflussen könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen aussetzt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wird von der Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt.</p> <p>Studienorte:</p> <p>Für Phase Ib (DLBCL) und Phase II (RCT) der Studie nehmen 38 Prüfzentren in 11 Ländern teil:</p> <p>USA (9), Frankreich (5), Spanien (3), Australien (2), Kanada (3), Tschechische Republik (3), Italien (3), Türkei (4), Großbritannien (2), Ungarn (2) und Korea (2)</p> <p>Für Phase II (NFC) der Studie nehmen 32 Prüfzentren in 11 Ländern teil:</p> <p>USA (6), Frankreich (5), Kanada (4), Spanien (4), Australien (3), Türkei (2), Großbritannien (2), Italien (3), Korea (1), Ungarn (1), Deutschland (1)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Formulierung</p> <p><u>Polatuzumab Vedotin (Lösung):</u></p> <p>Die Medikation besteht aus einer flüssigen Formulierung mit einer Konzentration von 100 mg/10 mL Polatuzumab Vedotin zum Einmalgebrauch.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Polatuzumab Vedotin (Lyophilisat):</u> Die Medikation besteht aus einem Fläschchen mit 140 mg Polatuzumab Vedotin und muss mit 7,2 mL sterilem Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectabilia) rekonstituiert werden.</p> <p><u>Rituximab</u> Rituximab wird vom Sponsor bereitgestellt. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Verpackung und der Handhabung wird auf die Fachinformation und die Prüfarztbroschüre verwiesen.</p> <p><u>Bendamustin</u> Bendamustinhydrochlorid wird vom Sponsor bereitgestellt. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Verpackung und der Handhabung wird auf die Fachinformation und die Prüfarztbroschüre verwiesen.</p> <p>Administration und Dosierung</p> <p><u>Polatuzumab Vedotin (Lösung):</u> 1,8 mg/kg wird als intravenös (i.v.) applizierte Infusion an Tag 2 von Zyklus 1 und dann an Tag 1 der folgenden Zyklen 2–6 in Kombination mit BR verabreicht. Die Lösung ist nach Verdünnung in kochsalzhaltigen Infusionsbeuteln nicht stabil und muss daher mittels eines Perfusors verabreicht werden. Die Infusionszeit sollte bei der Initialdosis 90 (±10) Minuten betragen, mit einer anschließenden 90-minütigen Beobachtung des Patienten, bei guter Verträglichkeit können alle weiteren Infusionen über 30 (±10) Minuten erfolgen, mit einer anschließenden 30-minütigen Beobachtungsphase.</p> <p><u>Polatuzumab Vedotin (Lyophilisat):</u> 1,8 mg/kg wird in Kombination mit BR in der Phase II (NFC) verwendet, gemäß demselben Schema und denselben Dosisanforderungen wie bei den Patienten, die die Polatuzumab Vedotin Lösung erhalten, mit Ausnahme der Applikation per Perfusor, die bei der lyophilisierten Formulierung nicht notwendig ist.</p> <p><u>Bendamustin:</u> 90 mg/m² wird als i.v. applizierte Infusion an Tag 2 und 3 von Zyklus 1, dann Tag 1 und 2 der folgenden Zyklen 2–6 verabreicht. Die Infusion wird über 30–60 Minuten mit einer Infusionsrate entsprechend der institutionellen Richtlinien appliziert und sollte, wenn möglich, nach der Verabreichung von Rituximab und Polatuzumab Vedotin erfolgen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Rituximab:</u></p> <p>375 mg/m² wird als i.v. applizierte Infusion an Tag 1 der Zyklen 1–6 in Kombination mit Bendamustin allein (BR) oder in Kombination mit Polatuzumab Vedotin und Bendamustin (Pola + BR) verabreicht.</p> <p>Die Infusion sollte mindestens 30 Minuten vor der Applikation anderer Studienmedikationen abgeschlossen sein. Die Dosis darf auf zwei Tage aufgeteilt werden.</p> <p>Bei der ersten Infusion wird mit einer Infusionsrate von 50 mg/h begonnen. Wenn keine infusionsbedingten Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, kann die Rate schrittweise alle 30 Minuten um 50 mg/h bis auf 400 mg/h gesteigert werden. Falls ein Ereignis auftritt, soll die Infusion gestoppt oder verlangsamt werden. Das Ereignis soll gemäß den institutionellen Richtlinien behandelt werden. Falls es abgeklungen ist, kann die Infusion mit halber Infusionsrate (der zur Zeit des auftretenden Ereignisses) fortgesetzt werden. Bei Abwesenheit von Ereignissen können die folgenden Infusionen mit einer Rate von 100 mg/h begonnen werden, die Rate kann alle 30 Minuten um 100 mg/h bis auf 400 mg/h gesteigert werden. Falls ein Ereignis auftreten sollte, wird wie bei der ersten Infusion verfahren.</p> <p>Jede Rituximab-Infusion sollte nach einer Prämedikation mit oralen Acetaminophen (650–1.000 mg) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin Hydrochlorid, 50–100 mg) 30–60 Minuten vor jeder Infusion verabreicht werden (sofern nicht kontraindiziert). Ein zusätzliches Glucocorticoid (z. B. 100 mg Prednison (i.v.) oder Prednisolon oder ein Äquivalent) ist nach dem Ermessen des Prüfarztes zulässig. Sofern der Patient keine vorherigen infusionsbedingten Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen erlitten hat, kann die Prämedikation bei nachfolgenden Infusionen, nach dem Ermessen des Prüfarztes, weggelassen werden.</p> <p>Alle Infusionen sollen im klinischen Rahmen (stationär oder ambulant) mit einer vollständigen Ausstattung für eine Notfall-Wiederbelegung durchgeführt werden.</p> <p>Zykluslänge DLBCL: 21 Tage</p> <p>Als Körpergewicht bzw. Körperoberfläche, die zur Berechnung der Gesamtdosis von Polatuzumab Vedotin bzw. Bendamustin und Rituximab benötigt werden, werden immer die Werte zu Studienbeginn (bei Screening) verwendet, es sei denn, das Gewicht weicht um mehr als 10 % nach oben oder unten ab: dann wird mit dem aktuellen Wert gerechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungskohorten und Behandlungsarme</p> <p><u>Phase Ib (DLBCL, Kohorte 1a)</u></p> <p>Pola + BR in R/R DLBCL (Polatuzumab Vedotin als Lösung)</p> <p><u>Phase II (RCT, Arm C)</u></p> <p>Pola + BR in R/R DLBCL (Polatuzumab Vedotin als Lösung)</p> <p><u>Phase II (RCT, Arm D)</u></p> <p>BR in R/R DLBCL</p> <p><u>Phase II (NFC, Arm G)</u></p> <p>Pola + BR in R/R DLBCL (Polatuzumab Vedotin als Lyophilisat)</p> <p><u>Phase II (NFC, Arm H)</u></p> <p>Pola + BR in R/R DLBCL (Polatuzumab Vedotin als Lyophilisat)</p>
6	Endpunkte	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Endpunkte, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p><u>Phase Ib (R/R DLBCL):</u></p> <p>Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit und zusätzlich, Identifizierung und Freigabe der empfohlenen Phase II Dosierung (RP2D) durch den internen Überwachungsausschuss (Internal Monitoring Committee, IMC) bestehend aus einem medizinischen Monitor von Roche/Genentech, mindestens einem anderen Arzt oder einem Vertreter der klinischen Wissenschaften, der nicht direkt in die Studie involviert ist und Vertretern der klinischen Arzneimittelsicherheit, Biostatistik und statistischen Programmierung und Analyse.</p> <p>Definition: Weniger als 2 sicherheitsrelevante Ereignisse (nach Ermessen des IMC) in der entsprechenden Kohorte mit 6 Patienten in dem Beobachtungszeitraum von Zyklus 1, Tag 1 bis Zyklus 2, Tag 1 für mindestens 21 Tage.</p> <p>Zensierung: Jeder Patient, der aus einem anderen Grund als einem UE diesen Sicherheitsbeobachtungszeitraum nicht vollständig abschließen kann, gilt als nicht auswertbar und wird durch einen zusätzlichen Patienten in der Kohorte ersetzt.</p> <p>Alle UE müssen gemäß NCI-CTCAE (Version 4.03) eingestuft werden, es sei denn, es wurde abweichend festgelegt. Verringerung der B-Zellen, Lymphopenie und Leukopenie aufgrund von Lymphopenie, werden nicht als UE betrachtet, da sie zu erwartende pharmakodynamische Ergebnisse der Behandlung sind.</p> <p>Folgende Kriterien wurden zur Beurteilung von sicherheitsrelevanten Ereignissen verwendet:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jedes UE, egal welchen Grades, das zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus von mindestens 7 Tagen führt • Grad ≥ 3 nicht-hämatologischer Toxizität, die weder auf die Progression der Erkrankung, noch eine andere klar identifizierbare Ursache, zurückzuführen ist, ausgenommen: <ul style="list-style-type: none"> - Grad 3 Diarrhoe, die innerhalb von 72 Stunden auf die Standardtherapie anspricht. - Grad 3 Übelkeit oder Erbrechen, in Abwesenheit von Prämedikation, die innerhalb von 72 Stunden auf die Standardtherapie anspricht. - Grad 3 Laboranomalie, die asymptomatisch und gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt nicht klinisch relevant ist. - Reversible Grad 3 nicht-allergische Infusionsreaktionen, die innerhalb von 24 Stunden nach vollständiger Verabreichung der Infusion auftreten und innerhalb von 24 Stunden wieder abklingen. - Grad ≥ 3 allergische Reaktionen werden nicht ausgeschlossen und sollten als UE betrachtet werden. - Grad 3 Erhöhung von ALT oder AST, falls die folgenden Bedingungen erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST Spiegel ist nicht höher als 8 x ULN ○ ALT oder AST Erhöhung klingt innerhalb von 7 Tagen auf Grad < 2 (< 5 x ULN) ab ○ Gesamt- und direktes Bilirubin und andere Laborparameter des Leberstoffwechsels (z. B. Prothrombinzeit) sind normal ○ Keine Anzeichen oder Symptome eines Leberschadens ○ Jeder Fall, der mit einem Anstieg der hepatischen Transaminase auf > 3 x des Baseline-Wertes und einem Anstieg von direktem Bilirubin auf > 2 x ULN ohne einen Befund von Cholestase oder Ikterus oder Anzeichen einer hepatischen Dysfunktion und mit der Abwesenheit von anderen beitragenden Faktoren einhergeht, deutet auf einen potentiellen Arzneimittel-induzierten Leberschaden (DILI, drug-induced liver injury) hin und wird als ein sicherheitsrelevantes UE betrachtet • Alle Grad 3 oder 4 hämatologischen Toxizitäten, die der Prüfarzt als mit Polatuzumab Vedotin in Verbindung stehend erachtet und die nicht einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anderen klar identifizierbaren Ursache zugeschrieben werden können, ausgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphopenie, die ein zu erwartendes Ergebnis der Therapie darstellt - Grad 4 Neutropenie in Abwesenheit von G-CSF, die nicht von einer Temperaturerhöhung ($\geq 38\text{ °C}$ [$100,4\text{ °F}$]) begleitet wird, und die sich innerhalb einer Woche auf Grad 3 verbessert und innerhalb einer weiteren Woche zu \leq Grad 2 (oder auf $\geq 80\%$ des Baseline-Werts, je nachdem was niedriger ist) verbessert - Grad 3 Neutropenie in Abwesenheit von G-CSF, die nicht von einer Temperaturerhöhung ($\geq 38\text{ °C}$ [$100,4\text{ °F}$]) begleitet wird, und die sich innerhalb einer Woche auf \leq Grad 2 (oder auf $\geq 80\%$ des Baseline-Werts, je nachdem was niedriger ist) verbessert - Grad 3 oder 4 Leukopenie - Grad 4 Thrombozytopenie ohne Blutungsereignis, die sich ohne Thrombozytentransfusion innerhalb einer Woche auf Grad 3 verbessert und innerhalb einer weiteren Woche auf \leq Grad 2 (oder auf $\geq 80\%$ des Baseline-Werts, je nachdem was niedriger ist) verbessert - Grad 3 oder 4 Anämie, die keine Transfusion benötigt <p><u>Phase II (RCT):</u></p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt ist die CR-Rate gemäß Beurteilung durch ein IRC aus zertifizierten Radiologen und Onkologen mit Erfahrung im Bereich maligner Lymphome, entsprechend der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014.</p> <p>Definition: Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Bewertung des primären Ansprechens (PRA, 6–8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder der letzten Dosierung der Studienmedikation) ein CR aufweisen.</p> <p>Zensierung: Patienten ohne Beurteilung des Ansprechens (aus jeglichen Gründen) werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens erfolgte mittels PET-CT und Knochenmarksbiopsie-Ergebnissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDG-PET (^{18}F Fluorodeoxyglucose-PET)-CT Untersuchungen von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels sind zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: Screening, nach Zyklus 3 (d. h. zwischen Zyklus 3, Tag 15 und Zyklus 4, Tag 1) und am Tag der PRA-Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen des Knochenmarks sind zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: Screening für alle Patienten (zur Stadien-Einteilung), Patienten mit CR bei PRA (zur Bestätigung der CR), für Patienten mit PR und Knochenmarksbeteiligung (eine Folgebiopsie kann notwendig werden, um eine CR zu einem späteren Zeitpunkt zu bestätigen) <p><u>Phase II (NFC, Arm G):</u></p> <p>Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert)</p> <p>Definition von Sicherheit und Verträglichkeit: Inzidenz von UE, SUE, AESI, Änderungen von Laborergebnissen im Vergleich zu Screening, Änderungen von EKG und Vitalzeichen (Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Pulsoximetrie und Blutdruck) während der Studie, bei UE, SUE und AESI bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Zensierung: Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, werden ausgeschlossen.</p> <p>Definition von Pharmakokinetik: Darstellung mittels Parametern, wie AUC (Area under the curve), C_{max} (maximale Plasmakonzentration), systemische Clearance und V_{SS} (Verteilungsvolumen im Steady State) bestimmt durch die Plasmaspiegel der drei Polatuzumab Vedotin Analyten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unkonjugiertes Monomethyl-Auristatin E (MMAE) quantifiziert mittels HPLC (High performance liquid chromatography) mit MS/MS Detektion (Zentrale Bestimmung, validiert durch acht separate Validierungsdurchläufe) • Antikörper-konjugiertes (acMMAE) quantifiziert mittels HPLC mit MS/MS Detektion (Zentrale Bestimmung, validiert durch zwei separate Validierungsdurchläufe) • Gesamtantikörper quantifiziert mittels ELISA-Methode (Zentrale Bestimmung, validiert durch RCOI2) <p>Zensierung: Damit ein Patient auswertbar ist, müssen mindestens Pharmakokinetikproben aller drei Analyten (d. h. Gesamtantikörper, acMMAE und unkonjugiertes MMAE) von Zyklus 1 bis Zyklus 2, Tag 1 entnommen werden.</p> <p>Die genauen Entnahmezeitpunkte für die Proben sind im Studienprotokoll festgelegt.</p> <p><u>Phase II (NFC, Arm H):</u></p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt ist die CR-Rate unter der Therapie von Polatuzumab Vedotin (Lyophilisat) und BR</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemäß Beurteilung durch das IRC anhand der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Phase II (RCT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit Definition: Inzidenz von UE, SUE, AESI, Änderungen von Laborergebnissen im Vergleich zu Screening, Änderungen von EKG und der Vitalzeichen • Immunogenität von Polatuzumab Vedotin Definition: Detektion von Antikörper Reaktionen auf die beiden Substanzen mittels Quantifizierung von ADA (Zentrale Bestimmung mit validierter Methode mittels ELISA-Methode) • Potentielle Beziehungen zwischen der Bildung von ADA (Anti-Polatuzumab) und anderen Ergebnismessungen (z. B. Pharmakokinetik, Wirksamkeit, Sicherheit) • Pharmakokinetik von Pola+BR Definition: Darstellung mittels Parametern, wie AUC, C_{max}, systemische Clearance und V_{SS} bestimmt durch die Plasmaspiegel der einzelnen Substanzen bzw. ihrer Analyten (Zentrale Bestimmung mit validierten Methoden mittels ELISA-Methode oder HPLC mit MS/MS Detektion). Die genauen Entnahme Zeitpunkte der jeweiligen Proben sind im Studienprotokoll festgelegt. • Potentielle pharmakokinetische Interaktionen zwischen Polatuzumab Vedotin und BR • Bewertung der pharmakokinetischen Expositions-Wirkungs-Beziehung (z. B. Wirksamkeit, Sicherheit) • Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte entsprechend der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014: <ul style="list-style-type: none"> - CR bestimmt mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - OR, definiert als CR oder PR zum Zeitpunkt des PRA bestimmt mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - CR bestimmt nur mittels CT gemäß der Beurteilung den Prüfarzt und das IRC: - CT Untersuchungen mit oralen und i.v. Kontrastmitteln sollten Brust, Abdomen und Becken, ggf. den Nacken, falls eine Indikation vorliegt, einschließen und sind zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: <ul style="list-style-type: none"> Alle 6 Monate bis ungefähr 2 Jahre nach dem Abschluss der Behandlung oder zu jeder Zeit nach Ermessen des Prüfarztes bei Verdacht auf eine fortschreitende Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - OR zum Zeitpunkt des PRA bestimmt nur mittels CT gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - Nur in der DLBCL-Kohorte: BOR, DOR und PFS gemäß Beurteilung durch das ICR <p>Zensierung: Falls ein Patient keines dieser Ereignisse vor Studienende aufweist, wird er zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - BOR, definiert als CR oder PR während der Studienteilnahme, bestimmt mittels PET-CT oder nur mittels CT gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt - DOR, definiert als der Zeitraum bei Patienten mit CR oder PR von der initialen CR oder PR bis zur Zeit einer Progression der Erkrankung, einem Rezidiv oder Tod jeder Ursache (was zuerst eintritt), bestimmt mittels PET-CT oder nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch das IRC - PFS, definiert als der Zeitraum ab Randomisierung oder ersten Behandlung, bei nicht randomisierten Armen, bis zum Datum einer Progression der Erkrankung, einem Rezidiv oder Tod jeder Ursache (was zuerst eintritt), bestimmt mittels PET-CT oder nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch das IRC <p>Zensierung: Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse, keines dieser Ereignisse aufweisen, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Falls nach Screening keine weitere Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, werden sie zum Zeitpunkt der Randomisierung bzw. ersten Behandlung zensiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenberichter Endpunkt (PRO) zur Bewertung des Schweregrads der Symptome und der Auswirkung der peripheren Neuropathie auf die Funktionalität im Alltag <p>Definition: Es wurde ein validierter Fragebogen (Therapie-induzierten Neuropathie Bewertungsskala [TINAS] v1.0 mit 11 Fragen) verwendet, der die Neuropathie bezogenen Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden beurteilt. Dieser wurde während des Verlaufs der Studienbehandlung jede Woche um dieselbe Zeit, an Studienbesuchstagen vor anderen Studienbeurteilungen und der Verabreichung der Studienbehandlung, ausgefüllt. Nach Abschluss des Studienbehandlungszeitraums, wurde TINAS während der ersten 2 Monate einmal wöchentlich, anschließend für die nächsten 10 Monate einmal monatlich durch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Patienten ausgefüllt. Die Antworten wurden elektronisch eingegeben und übermittelt.</p> <p>Zensierung: Für den Fall, dass Patienten eine einzelne TINAS Einheiten nicht vollständig beantwortet haben, wurden die fehlenden Werte gemäß der Bewertungsanweisung der Entwickler behandelt (siehe 12a).</p> <p><u>Phase II (NFC, Arm G):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Kombination von lyophilisiertem Polatuzumab Vedotin und BR entsprechend der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014: <ul style="list-style-type: none"> - CR bestimmt mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das ICR - OR bestimmt mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - CR bestimmt nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - OR bestimmt nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - BOR bestimmt mittels PET-CT oder mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - DOR bestimmt mittels PET-CT oder mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - PFS bestimmt mittels PET-CT oder mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - EFS gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt <p>Definition: Der Zeitraum ab Datum der Randomisierung oder ersten Behandlung, bei nicht randomisierten Armen, bis zum Datum eines Therapieversagens, einschließlich einer Progression der Erkrankung, einem Rezidiv, der Initiierung einer neuen Anti-Lymphom Therapie (NALT) oder Tod jeder Ursache (was zuerst eintritt).</p> <p>Zensierung: Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keines dieser Ereignisse aufweisen, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Falls nach Screening keine weitere Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, werden sie zum Zeitpunkt der Randomisierung bzw. ersten Behandlung zensiert. Die Remissionsbeurteilung erfolgt mittels PET-CT oder nur mittels CT.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - OS, definiert als Zeit von der Randomisierung bzw. erste Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes jeder Ursache. Zensierung: Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Kenntnis des Überlebens zensiert. • Immunogenität von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert) Definition: s.o. <p><u>Phase II (NFC, Arm H):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Kombination von lyophilisiertem Polatuzumab Vedotin und BR entsprechend der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014: <ul style="list-style-type: none"> - CR bestimmt mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - OR bestimmt mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - BOR bestimmt mittels PET-CT oder mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - DOR bestimmt mittels PET-CT oder mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - PFS bestimmt mittels PET-CT oder mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - EFS bestimmt mittels PET-CT oder mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - OS • Sicherheit und Verträglichkeit von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert) in Kombination mit BR • Immunogenität von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert) • Pharmakokinetik von Polatuzumab Vedotin (lyophilisiert) in Kombination mit BR
6b	Änderungen der Endpunkte nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Phase Ib (DLBCL): Standard 3 + 3 Design zur Identifikation der empfohlenen Phase II Dosis (RP2D) nach Storer 1989</p> <p>Phase II (RCT): Die Stichprobengröße wurde nicht formell auf der Grundlage einer vordefinierten statistischen Hypothese berechnet. Die primäre Analyse war eine Schätzung der behandlungsspezifischen CR-Raten, sowie des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterschieds der mittels PET beurteilten CR-Raten zwischen den Patienten, die Pola+BR, und denen, die nur BR erhalten haben.</p> <p>Bei 40 Patienten pro Arm hätte die Schätzung der wahren CR-Rate gemäß exaktem Clopper-Pearson 95 %-Konfidenzintervall (KI) eine Fehlerspanne, die $\pm 17\%$ nicht übersteigt. Unter der Annahme, dass die beobachtete CR-Rate mindestens 60 % beträgt, kann eine wahre CR-Rate von unter 43 % mit einer 95 % Sicherheit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus liegt bei 40 Patienten pro Arm unter der Annahme einer CR-Rate von 40 % unter BR und der Annahme einer Zunahme der CR-Rate um 25 %, wenn Polatuzumab Vedotin zusätzlich zu BR verabreicht wird, das 95 %-KI für die Differenz der beiden CR-Raten zwischen 3,8 % und 46,2 %.</p> <p>Für die Sicherheitsbeurteilung kann bei 40 Patienten pro BR-Arm eine mindestens 87%ige Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass mindestens ein UE mit einer wahren Inzidenz von $\geq 5\%$ beobachtet wird.</p> <p>Phase II (NFC):</p> <p><u>Phase II (NFC, Arm G)</u></p> <p>Die Sicherheitsbeurteilung ist deskriptiv und wird unter den oben bestimmten Bedingungen durchgeführt.</p> <p>Für Arm G wurde die ursprüngliche Stichprobengröße auf 20–30 Patienten festgelegt, um mindestens 20 Patienten mit auswertbarer PK zu erhalten. Patienten mit auswertbarer PK wurde definiert als Patienten, bei denen mindestens die PK-Daten aller drei Analyten von Zyklus 1 bis Zyklus 2, Tag 1 nach der Verabreichung von Polatuzumab Vedotin, gesammelt wurden. Da es sich bei dieser Auswertung nicht um einen Vergleich von zwei randomisierten Armen handelte, war es nicht angebracht, Kriterien für die PK-Vergleichbarkeit vorzugeben. Im Vergleich zu den verfügbaren Daten der Patienten, die die Lösung in Phase Ib/II erhielten, würden 20 Patienten jedoch eine Teststärke (Power) von $> 80\%$ erreichen, um ein 90 %-KI für die geometrische Mittelwertverteilung (GMR) zu erhalten, das in den Bereich von 80–125 % fällt, angenommen, dass das wahre GMR gleich 1,05 und die interindividuelle Variabilität der acMMAE AUC gleich 20 % ist.</p> <p>Um für die im Pola+BR-Arm beobachtete Wirksamkeit zusätzliche Bestätigung zu liefern, wurden weitere 10 Patienten mit nur einer vorherigen Therapielinie (2L Patienten) in Arm G eingeschlossen, damit die Vorbehandlung von Patienten in Arm G vergleichbar ist.</p> <p>Eine Gesamtstichprobengröße von 40 (30+10) Patienten in Arm G liefert eine Teststärke von mindestens 87 %, um eine PET-CT beurteilten CR-Rate von 40 % nachzuweisen, unter Annahme von H_0: PET CR-Rate $\leq 17,5\%$ und H_1:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PET CR-Rate > 17,5 % mit einem einseitigen $\alpha=2,5$ % für einen exakten binomialen Einstichproben-Test.</p> <p><u>Phase II (NFC, Arm H)</u></p> <p>Um die klinische Wirksamkeit der lyophilisierten Formulierung ergänzend zu beurteilen, wurde Phase II (NFC) ein zusätzlicher Arm H mit geplanten 60 Patienten hinzugefügt. Die insgesamt 100 Patienten aus Phase II (NFC) würden unter der Annahme einer 40 % PET-CT beurteilten CR-Rate zum Zeitpunkt des PRA ein präziseres 95 %-KI (nach Clopper-Pearson: 30 %, 50 %) liefern. Des Weiteren schließt dieses 95 %-KI mit den angenommenen 100 Patienten das 95 %-KI (17,5 % [11 %, 26 %]) der CR-Rate des randomisierten Vergleichsarms mit BR komplett aus.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Phase Ib (DLBCL)</p> <p>Die Sicherheitsdaten der Patienten, die während der Run-In-Phase eingeschlossen wurden, werden zur Bestimmung der Polatumumab Vedotin Dosis während der Phase II-Randomisierungs- und Expansionsphase der Studie verwendet.</p> <p>Hierbei gilt folgende Regel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sollten bei ≥ 33 % der Patienten sicherheitsrelevante UE auftreten, wird die Kohorte unterbrochen und verhindert, dass die Rekrutierung für Phase II beginnen kann. <p>Phase II (RCT)</p> <p>Zwischenanalyse von entscheidenden Ergebnissen zur Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik mit Datenschnitt vom 30. April 2018, ein Jahr nach dem alle Patienten aus den Armen C und D die PRA abgeschlossen haben.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Phase Ib (DLBCL):</p> <p>Nicht zutreffend.</p> <p>Phase II (RCT):</p> <p>Die Randomisierung erfolgte durch ein interaktives (Voice/Web) Response System (IxRS)</p> <p>Phase II (NFC):</p> <p>nicht zutreffend</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Phase II (RCT):</p> <p>Stratifizierte, permutierte Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1</p> <p>Die Stratifizierung erfolgt gemäß den folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR nach der vorherigen Therapie, ≤ 12 Monaten vs. > 12 Monaten für DLBCL Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	GO29365 ist eine open-label Studie: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten und Behandelnde sind nicht verblindet. • Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt verblindet durch ein IRC, ohne Beitrag von Roche/Genentech, deren Beauftragten oder Wissen über die Beurteilung des Prüfarztes, der Prüfzentren oder Wissen über die Zuweisung des Wirkstoffs.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Die CR-Rate, definiert als Prozentsatz der Patienten mit einem CR zum Zeitpunkt des PRA, wurde berechnet und das entsprechende exakte Clopper-Pearson 95 %-KI für jeden Behandlungsarm bestimmt.</p> <p>Die Differenz zwischen der mittels PET-CT beurteilten CR-Raten des Pola + BR-Arms und des BR-Arms [Phase II (RCT)] wurde zusammen mit dem entsprechenden 95 %-KI basierend auf einer Normal-Approximation der binomial Verteilung berechnet.</p> <p>Ein explorativer Vergleich der CR-Raten der Pola + BR und BR Regime, angepasst nach den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren, wurde unter der Verwendung des Cochran Mantel-Haenszel (CMH) χ^2-Quadrat-Tests ausgeführt.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Ansprechrate ist definiert als Prozentsatz der Patienten mit CR, OR oder BOR. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Baseline wurden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Die Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte der Kombination von Pola + BR im Vergleich zu BR erfolgte anhand der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR (Prüfarzt) basierend auf PET-CT • OR (CR oder PR) basierend auf PET-CT (IRC und Prüfarzt) • CR (IRC und Prüfarzt) basierend auf CT • OR (IRC und Prüfarzt) basierend auf CT • BOR (CR oder BR) PET-CT oder CT (Prüfarzt) • DLBCL-Kohorte BOR, DOR und PFS (IRC) basierend auf PET-CT oder CT <p>Die Analyse wurde identisch zu der Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte, die oben beschrieben sind, ausgeführt.</p> <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die DOR wurde deskriptiv unter der Verwendung der Kaplan-Meier Methode dargestellt. Falls es analytisch möglich war, wurde der Median der DOR berechnet. Die entsprechenden 95 %-KI wurden mittels der Greenwood Formel bestimmt.</p> <p>Die Verteilung der Time-to-event-Wirksamkeitsendpunkte für PFS wurden deskriptiv unter der Verwendung der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst, um den Median (falls analytisch möglich), das 1- und 2-Jahres-PFS zu schätzen. Die entsprechenden 95 %-KI wurden mittels der Greenwood Formel bestimmt.</p> <p>Die Analyse des EFS und OS wurde identisch zu der Analyse des PFS ausgeführt.</p> <p>Fehlende Werte</p> <p>Patienten ohne Beurteilung des Ansprechens (aus jeglichen Gründen) wurden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Für PFS-Analysen wurden Patienten, bei denen keine Progression der Erkrankung oder Tod dokumentiert wurden, zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung oder, falls keine Tumorbeurteilung nach Baseline durchgeführt wurde, zum Zeitpunkt der Randomisierung und Registrierung + 1 Tag zensiert.</p> <p>Für das OS wurden Patienten, bei denen kein Tod dokumentiert wurde, zum letzten Tag, an dem bekannt war, dass sie noch lebten, zensiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit:</p> <p>Die Analyse der Sicherheit wird anhand aller auftretenden UE, aller Veränderungen der Labordaten, EKG-Daten und Veränderungen der Vitalzeichen bewertet.</p> <p>Alle gesammelten Daten zu UE werden hinsichtlich der Studienphase, des Behandlungsarms und des histologischen Subtyps zusammengefasst.</p> <p>Alle bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden UE, werden gemäß MedDRA Term, geeignetem Thesaurus Level und NCI-CTCAE Grad zusammengefasst. Alle SUE werden separat aufgelistet und zusammengefasst.</p> <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Es wurden individuelle und mittlere Serum- und Plasmakonzentrationen von Polatuzumab Vedotin Analyten, Bendamustin und Rituximab über die Zeit tabellarisch dargestellt und zusammenfassende Statistiken der Konzentrationsdaten für jeden geplanten Probenzeitpunkt jedes Analyten berechnet. Pharmakokinetische (PK) Parameter, wie AUC, C_{max}, systemische Clearance und VSS wurden, je nach Art der gesammelten Daten, ermittelt und tabellarisch dargestellt (Mittelwert und Standardabweichungen).</p> <p>Die PK-Parameter wurden unter Verwendung der geeigneten Technik auf der Grundlage der verfügbaren Daten bestimmt. Für die Ermittlung der PK-Parameter wurde eine nicht-kompartimentelle Analyse und/oder eine Populations-PK-Analyse angewandt werden.</p> <p>Mögliche Arzneimittelinteraktionen wurden durch den Vergleich der PK der aktuellen Studie mit historischen Daten bewertet. Mögliche Korrelationen zwischen der PK-Variabilität und demografischen und pathophysiologischen Kovariaten wurden durch Populations-PK-Analysen untersucht. Mögliche Korrelationen zwischen der PK-Variabilität und pharmakodynamischen Ergebnissen, Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnissen wurden durch explorative grafische Analysen und PK-pharmakodynamischer Modellierung untersucht.</p> <p>Die Bewertung der PK-Parameter und die damit verbundenen Analysen wurden nach Ermessen des Sponsors durchgeführt, in Abhängigkeit der erhobenen PK-Daten, des Studienergebnisses und des zukünftigen Entwicklungsverlaufs für Polatuzumab Vedotin.</p> <p>Anti-Drug-Antikörper Analyse</p> <p>Die Prävalenz von ADA bei Erstuntersuchung wurde berechnet, indem die Gesamtanzahl der Patienten aller Studiengruppen, die bei Erstuntersuchung positiv auf ADA getestet wurden, durch die Gesamtanzahl der Patienten mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem gültigen ADA Testergebnis bei Erstuntersuchung geteilt wurde.</p> <p>Die Inzidenz von ADA in jeder Studiengruppe nach der Erstuntersuchung wurde berechnet, indem die Anzahl der Patienten, die behandlungsbedingt ADA entwickelt haben (d. h. Patienten mit einem negativen oder fehlenden ADA Testergebnis bei Erstuntersuchung und mindestens einem positiven ADA Testergebnis nach Erstuntersuchung), zuzüglich der Patienten, die eine behandlungsbedingte Erhöhung von ADA (d. h. der ADA-Wert hat seit der Erstuntersuchung um 0,6 Titer-Einheiten zugenommen) während der Studie hatten, durch die Gesamtanzahl der Patienten mit gültigen ADA Testergebnissen nach Erstuntersuchung in jener Studiengruppe während der Studie geteilt wurden.</p> <p>Patientenberichtete Endpunktanalyse</p> <p>Für das TINAS Gesamtergebnis und jede einzelne TINAS Symptomeinheit wurden deskriptive Statistiken über die dokumentierten Werte bei jedem Besuch und die Veränderungen gegenüber der Erstuntersuchung beschrieben. Liniendiagramme über die mittlere Änderung über die Zeit wurden für das Gesamtergebnis und die einzelnen Symptomeinheiten erstellt.</p> <p>Explorative Analyse</p> <p>Es wurden explorative Biomarker-Analysen im Zusammenhang mit der Tumorbilogie und den Wirkmechanismen von Polatuzumab Vedotin und Rituximab durchgeführt. Die Analysen bewerteten den prognostischen und/oder prädiktiven Wert der Biomarker der Patienten getrennt für jeden histologischen Subtyp und hinsichtlich der vom Prüfarzt und IRC bewerteten Ergebnissen. Besonders der Zusammenhang zwischen den Biomarkern und den PET-CT CR-Raten und OR-Raten und ggf. anderen Messgrößen der Wirksamkeit und Sicherheit, unabhängig von der Behandlung, wurde untersucht, um den potenziellen prognostischen Einfluss zu bewerten. Darüber hinaus wurden die potenziellen Veränderungen des Behandlungseffektes auf die PET-CT CR-Rate und OR-Rate und ggf. anderen Messgrößen der Wirksamkeit und Sicherheit durch den Biomarker-Status untersucht, um den potenziellen prädiktiven Wert zu ermitteln.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalyse wurden durchgeführt für folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR Phase II (RCT) • PFS Phase II (RCT) <p>Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS bei R/R DLBCL Phase II (RCT) • OS bei R/R DLBCL Phase II (RCT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • PET-CT beurteiltes CR bei R/R DLBCL Phase II (NFC) • BOR bei R/R DLBCL Phase II (NFC) <p>Folgende Merkmale wurden dabei als Subgruppenvariablen verwendet: Alter (< 65, ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Rasse (Amerikanisch indigen oder Ureinwohner Alaskas, Asiatisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Weiß, Unbekannt), Baseline-ECOG-PS (0 oder 1, ≥ 2), Ann-Arbor-Stadium bei Studieneintritt (Stadium I/II, Stadium II/IV), Große Tumormasse (Ja, Nein), Refraktär gegenüber letzter Anti-Lymphom-Therapie (Ja, Nein), Linien vorheriger Anti-Lymphom-Therapie (1, ≥ 2), Refraktär gegenüber erster Anti-Lymphom-Therapie (Ja, Nein), IPI bei Studieneintritt (< 3, ≥ 3), IPI bei Studieneintritt (< 4, ≥ 4), WHO 2016 DLBCL Status (ABC, GCB; Zentrale Beurteilung), Dauer des Ansprechens bei vorheriger Anti-Lymphom-Therapie (< 12 Monate, ≥ 12 Monate), Extranodalbefall bei Studieneintritt (Ja, Nein), Vorherige Knochenmarkstransplantation (Ja, Nein)</p> <p>Eine Subgruppenanalyse von Sicherheitsendpunkten wurde für Geschlecht und Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Endpunkt berücksichtigt wurden 	<p>Phase II (RCT)</p> <p><u>Arm C</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) 40 b) 39 c) 40 <p><u>Arm D</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) 40 b) 39 c) 40 <p>Phase II (NFC)</p> <p><u>Arm G + H</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) 106 b) 106 c) 106
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Phase II (RCT)</p> <p><u>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm C (Pola+BR bei R/R DLBCL): Polatuzumab: n=20

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=12) - Progressive Erkrankung (n=6) - Auf Wunsch des Patienten (n=1) - Nicht ausreichendes Ansprechen (n=1) <p>Rituximab: n=20</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=12) - Progressive Erkrankung (n=6) - Auf Wunsch des Patienten (n=1) - Nicht ausreichendes Ansprechen (n=1) <p>Bendamustin: n=21</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis (n=13) - Progressive Erkrankung (n=6) - Auf Wunsch des Patienten (n=1) - Nicht ausreichendes Ansprechen (n=1) <ul style="list-style-type: none"> • Arm D (BR bei R/R DLBCL): <p>Rituximab: n=30</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressive Erkrankung (n=21) - Unerwünschtes Ereignis (n=4) - Tod (n=1) - Nicht ausreichendes Ansprechen (n=1) - Andere Gründe (n=1) - Ärztliche Entscheidung (n=1) - Auf Wunsch des Patienten (n=1) <p>Bendamustin: n=30</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressive Erkrankung (n=21) - Unerwünschtes Ereignis (n=4) - Tod (n=1) - Nicht ausreichendes Ansprechen (n=1) - Andere Gründe (n=1) - Ärztliche Entscheidung (n=1) - Auf Wunsch des Patienten (n=1) <p><u>Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm C (Pola+BR bei R/R DLBCL): n=34 <ul style="list-style-type: none"> - Tod (n=26) - Auf Wunsch des Patienten (n=6) - Andere (n=2) • Arm D (BR bei R/R DLBCL): n=38 <ul style="list-style-type: none"> - Tod (n=30) - Auf Wunsch des Patienten (n=6) - Ärztliche Entscheidung (n=2) <p>Phase II (NFC)</p> <p><u>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm G + H (Lyophilisiertes Polatumumab+BR bei R/R DLBCL): <p>Lyophilisiertes Polatumumab: n=57</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Progressive Erkrankung (n=32) - Unerwünschtes Ereignis (n=15) - Tod (n=3) - Andere Gründe (n=3) - Auf Wunsch des Patienten (n=3) - Ärztliche Entscheidung (n=1) Rituximab: n=57 <ul style="list-style-type: none"> - Progressive Erkrankung (n=32) - Unerwünschtes Ereignis (n=15) - Tod (n=3) - Andere Gründe (n=3) - Auf Wunsch des Patienten (n=3) - Ärztliche Entscheidung (n=1) Bendamustin: n=57 <ul style="list-style-type: none"> - Progressive Erkrankung (n=32) - Unerwünschtes Ereignis (n=15) - Tod (n=3) - Andere Gründe (n=3) - Auf Wunsch des Patienten (n=3) - Ärztliche Entscheidung (n=1) <p><u>Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm G +H (Lyophilisiertes Polatuzumab+BR bei R/R DLBCL): n=76 <ul style="list-style-type: none"> - Tod (n=65) - Auf Wunsch des Patienten (n=10) - Loss to follow-up (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Studienpatienten: 15.10.2014 Aufnahme des letzten Studienpatienten: 23.07.2019 Clinical cut-off Datum: 21.10.2021 Finale Visite letzter Patient: 21.10.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; ADA Anti-Drug Antikörper; ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugate; AESI: A priori definiertes UE von speziellem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area under the curve; BPR: Bestes objektives Ansprechen; BR: Bendamustin, Rituximab; C_{max}: maximale Plasmakonzentration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplette Remission; CT: Computertomographie; DILI: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EFS: Ereignisfreies Überleben; EKG: Elektrokardiogramm; EOT: Behandlungsende; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FDA: U.S. Food and Drug Administration; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; h: Stunde; HBcAb: HBV-c-Antikörper; HBsAg: Negatives Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HPLC: High performance liquid chromatography; HTLV-1: Humanen T-Lymphotropen Virus 1; i.v.: intravenös; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MAbs: Monoklonale Antikörper; mg: Milligramm; MMAE: Monomethyl-Auristatin E; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; NFC: New Formulation Cohort; NHL: Non-Hodgkin-Lymphome; OR: Objektives Ansprechen; OS Gesamtüberleben; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK:

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
Pharmakokinetik; Pola: Polatuzumab Vedotin; PRA: Primäre Remissionsbeurteilung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; R/R: Rezidiert/refraktär; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Grenzwertes des Referenzbereichs; V _{ss} : Verteilungsvolumen im Steady State; WHO: World Health Organization; ZNS: Zentrales Nervensystem		

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

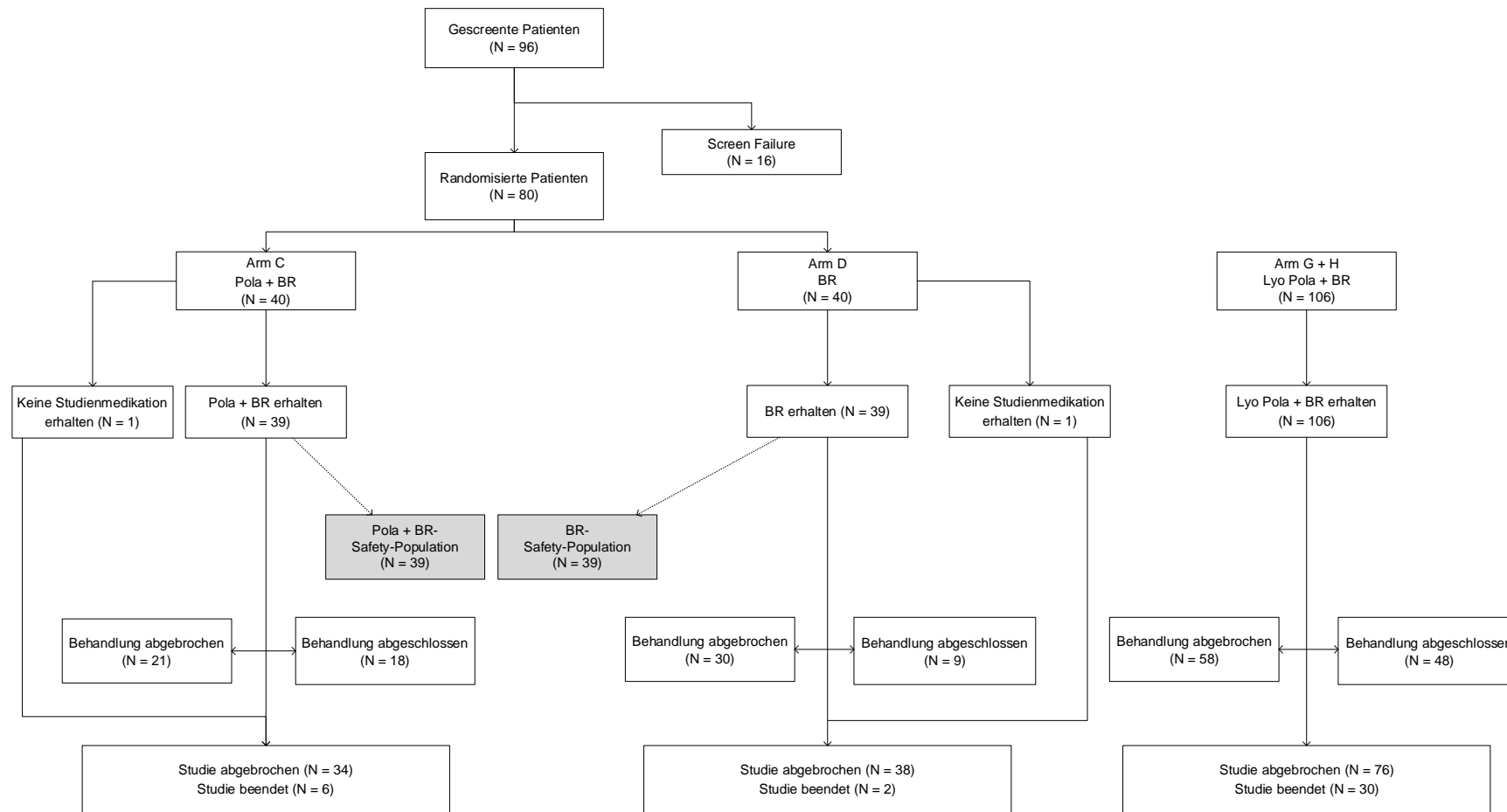


Abbildung 4-21: Patientenfluss der GO29365 Studie

Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie YO41543 (POLAROSE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel dieser Studie war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik (PK) von Polatuzumab Vedotin plus Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) vs. BR in Chinesischen Patienten mit rezidivierendem/ refraktären diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL).</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Pola+BR im Vergleich zu BR in chinesischen Patienten mit R/R DLBCL anhand der mittels kombinierter Positronen-Emissions-Tomografie/ Computertomografie (PET-CT) bestimmten vollständigen Ansprechrate (CR-Rate) zum Zeitpunkt der Bewertung am Behandlungsende (EOT, 6–8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder der letzten Dosis der Studienmedikation) gemäß der Beurteilung durch das unabhängige Bewertungskomitee (IRC) entsprechend der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014. Zusätzlich soll überprüft werden, ob der mit Pola+BR erzielte Nutzen hinsichtlich der CR-Rate in YO41543 am Ende der Behandlungsbeurteilung vereinbar mit den Ergebnissen der globalen Studie GO29365 ist.</p> <p>Statistische Hypothese:</p> <p>Für den primären Endpunkt wurden keine statistischen Hypothesen formuliert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Wirksamkeit von Pola+BR im Vergleich zu BR anhand der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR zum Zeitpunkt des EOT mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt • objektives Ansprechen (OR), definiert als CR oder partielles Ansprechen (PR), zum Zeitpunkt des EOT mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt • CR zum Zeitpunkt des EOT nur mittels Computertomografie (CT) gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt • OR, definiert als CR oder PR, zum Zeitpunkt des EOT nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestes objektives Ansprechen (BOR), definiert als CR oder PR, während der Studienteilnahme mittels PET-CT oder nur CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt • Dauer des Ansprechens (DOR), definiert als Zeit vom ersten dokumentierten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression, zum Rezidiv oder zum Tod aus jegliche Ursache, mittels PET-CT oder nur CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt • PFS, definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der Krankheitsprogression, eines Rezidivs oder des Tods aus jeglicher Ursache, mittels PET-CT oder nur CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt • Ereignisfreies Überleben (EFS), definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Versagen der Therapie, inklusive Krankheitsprogression, Rezidiv, Start einer neuen Anti-Lymphom Behandlung oder Tod, mittels PET-CT oder nur CT gemäß der Beurteilung durch das IRC und den Prüfarzt • OS, definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tag des Tods aus jeglicher Ursache <p><u>Sicherheit von Pola+BR im Vergleich zu BR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (UE, Schweregrad gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0 [NCI-CTCAE v5.0]) • Inzidenz und Art der Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und verspäteten Dosen der Studienmedikation aufgrund von UE <p>Zusätzlich soll die Sicherheit von Pola+BR im Vergleich zu BR aus Patientenperspektive zum besseren Verständnis der Auswirkung der Therapie, Verträglichkeit und Reversibilität evaluiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der peripheren Neuropathie gegenüber Baseline bestimmt mittels Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Gesamtantikörpern, Antikörper konjugiertem Monomethyl Auristatin E (acMMAE) und unkonjugiertem MMAE nach der Verabreichung von Pola+BR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkonzentration der Gesamtantikörper zu spezifizierten Zeitpunkten • Plasmakonzentration von acMMAE zu spezifizierten Zeitpunkten • Plasmakonzentration von unkonjugiertem MMAE zu spezifizierten Zeitpunkten <p>Zusätzlich sollen potentielle Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber Polatumab Vedotin und der Wirksamkeit und Sicherheit von Pola+BR untersucht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration oder pharmakokinetischer Parameter von Polatumab Vedotin und Wirksamkeitsendpunkten • Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration oder pharmakokinetischer Parameter von Polatumab Vedotin und Sicherheitsendpunkten <p><u>Evaluation der Immunantwort auf Pola+BR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA, Anti drug antibody) gegen Polatumab Vedotin bei Baseline und Inzidenz von ADA während der Studie <p>Zusätzlich sollen mögliche Auswirkungen von ADA untersucht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang zwischen ADA-Status gegen Polatumab Vedotin und Wirksamkeits-, Sicherheits- oder PK-Endpunkte <p><u>Beurteilung des Ansprechens auf Pola+BR in Patienten mit bekannten prognostischen Faktoren wie aktivierter B-Zell (ABC)-DLBCL, Keimzentrums-B-Zell (GCB)-DLBCL, einer Koexpression von BCL2 und MYC (DEL) und der Expression der Zielstruktur von Polatumab Vedotin, CD79b:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR zum Zeitpunkt des EOT mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch das IRC bei Patienten mit ABC-DLBCL, GCB-DLBCL, DEL und CD79b Expression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> OR, definiert als CR oder PR, zum Zeitpunkt des EOT mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch das IRC bei Patienten mit ABC-DLBCL, GCB-DLBCL, DEL und CD79b Expression
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppel-verblindete und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Pola+BR verglichen mit BR in Chinesischen Patienten mit R/R DLBCL.</p> <p>Die Patienten werden in einem Zuteilungs-verhältnis von 2:1 in folgende Behandlungsarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Polatumumab Vedotin plus BR (experimenteller Arm) Placebo plus BR (Kontrollarm)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 12.05.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderungen bei den prognostischen DLBCL-Biomarkern aufgrund einer Aktualisierung der DLBCL-Klassifikation der WHO, einschließlich der Subtypen der Ursprungszellen (ABC-DLBCL und GCB-DLBCL) und Patienten mit DEL. Zudem soll die Expression des Zielmoleküls CD79b bei der Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt werden. In der Gesamtschau werden die explorativ angesetzten Analysen aufgrund ihrer Wichtigkeit vom Sponsor als Biomarkeranalysen aktualisiert Die Anforderung einer zentralen pathologischen Diagnose von DLBCL wurde gestrichen und durch die Diagnosestellung durch die Studienzentren ersetzt Die Anforderung, dass eine Biopsie bei Screening durchgeführt werden muss, wenn eine archivierte Gewebeprobe nicht verfügbar oder unzulänglich ist, wurde gestrichen Anpassung der Testsensitivität für Hepatitis-B-Virus (HBV) gemäß WHO Empfehlungen. Der urogenitale Teil der körperlichen Untersuchung sowie die Bestimmung von stabkernigen Granulozyten während der hämatologischen Untersuchung wurden gestrichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte und potentielle Risiken von Polatuzumab Vedotin wurden gemäß der Prüfarztbroschüre Version 11 aktualisiert
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 18 Jahre oder älter • Unterschriebene Einverständniserklärung muss vorliegen • Patient ist nach Einschätzung des Prüfarztes in der Lage sich an das Studienprotokoll und die Studienprozeduren zu halten • Patienten mit R/R DLBCL, die für eine Stammzelltransplantation (SZT) nicht in Frage kommen und wie folgt eingestuft werden: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die für eine Zweit-Linien Therapie mit einer SZT nicht in Frage kommen, mit einem progressiven Verlauf oder ohne Ansprechen auf die Therapie (stabile Erkrankung [SD]) weniger als 6 Monate nach Beginn der Initialtherapie (2L refraktär) - Patienten, die für eine Zweit-Linien SZT nicht in Frage kommen, mit einem Rezidiv nach initialem Ansprechen 6 Monate oder länger nach Beginn der Initialtherapie (2L rezidiv) - Patienten, die für eine Dritt-Linien SZT (oder mehr) nicht in Frage kommen, mit einem progressiven Verlauf oder ohne Ansprechen innerhalb von 6 Monate nach Beginn der vorherigen Therapie (3L+ refraktär) - Patienten, die für eine Dritt-Linien SZT (oder mehr) nicht in Frage kommen, mit einem Rezidiv nach initialem Ansprechen 6 Monate oder länger nach Beginn der vorherigen Therapie (3L+ rezidiv) • Bestätigte DLBCL-Diagnose als: <ul style="list-style-type: none"> - DLBCL, nicht anderweitig klassifiziert (NOS) (einschließlich Keimzentrum-B-Zell-Typ und aktivierter B-Zell-Typ) - T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom - Hochgradige B-Zell-Lymphome mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokation - Hochgradige B-Zell-Lymphome, NOS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Primär mediastinale (thymische) großzellige B-Zell-Lymphome - Epstein-Barr Virus positives DLBCL, NOS • Falls der Patient vorher Bendamustin erhalten hat, muss die Ansprechdauer über ein Jahr betragen (für Patienten mit einem Rezidiv nach vorangegangener Therapie) • Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion, die durch ein bildgebendes Verfahren (CT oder MRT) in ihrer längsten Dimension größer als 1,5 cm eingestuft wurde • Bestätigte Verfügbarkeit von archiviertem oder frisch entnommenem Tumorgewebe vor Studieneinschluss: <ul style="list-style-type: none"> - Formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete Gewebeblöcke werden bevorzugt. - Wenn kein Gewebekblock verfügbar ist, werden mindestens 11 ungefärbte Objektträger oder frisch geschnittene Serienschnitte (3–5 µm Dicke) akzeptiert. - Es ist zu beachten, dass der Erhalt von Tumorproben vor Studieneinschluss nicht erforderlich ist. • Lebenserwartung von mindestens 24 Wochen • ECOG-PS von 0, 1 oder 2 • Ausreichende hämatologische Funktion, außer die Beeinträchtigung ist auf die zugrundeliegende Krankheit zurückzuführen, wie eine erhebliche Knochenmarksbeteiligung oder Hypersplenismus, aufgrund einer Beteiligung der Milz durch das Lymphom, gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt. Ausreichende hämatologische Funktion wird wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin ≥ 9 g/dl - ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ - Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ • Frauen im gebärfähigen Alter mit einer negativen Serumschwangerschaft 7 Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation • Gebärfähige Frauen müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden • Zeugungsfähige Männer müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wohnsitz in der Volksrepublik China <p>Ausschlusskriterien: Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte von schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper (MAbs) bzw. mit rekombinanten Antikörper verwandte Fusionsproteine oder eine bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie auf murine Produkte • Kontraindikation für Bendamustin oder Rituximab • Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Mannitol (Mannitol ist ein Hilfsstoff in Bendamustin) • Erhalt eines MAbs, Radioimmun- oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugates (ADC) innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels oder 4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1, je nachdem welcher Zeitraum länger ist • Behandlung mit einer Radio-, Chemo-, Immun-, immunsupprimierenden Therapie oder eines Wirkstoffs, der sich mit dem Ziel Krebs zu behandeln, in der Prüfung befindet, innerhalb von 2 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> - Jede akute, klinisch signifikante behandlungsbedingte Toxizität vorheriger Therapien, ausgenommen Alopezie, muss vor Zyklus 1, Tag 1 auf Grad 2 oder kleiner abgeklungen sein - Eine erst kürzlich erfolgte Behandlung mit Rituximab ist zulässig, so lange der Zeitpunkt der letzten Dosis mehr als 2 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 liegt - Sollte die vorherige Behandlung unter mehr als ein Ausschlusskriterium fallen (z. B. MAbs und Immuntherapie), muss das strengere Kriterium erfüllt sein • Eine andauernde Behandlung mit Kortikosteroiden über 30 mg/Tag Prednison oder einer äquivalenten Dosis aus anderen Gründen als zur Symptomkontrolle des Lymphoms <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden mit ≤ 30 mg/Tag Prednison oder einer äquivalenten Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bekommen, müssen vor Studieneinschluss und Therapieinitiierung (Zyklus 1, Tag 1) auf eine stabile Dosierung eingestellt sein</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine andauernde Behandlung mit Kortikosteroiden zur Symptomkontrolle des Lymphoms ist erlaubt • Vollendung einer autologen SZT innerhalb von 100 Tagen vor Zyklus 1, Tag 1 • Vorherige allogene SZT • Vorherige Behandlung mit chimärer Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie • Eignung für eine autologe SZT • Grad 3b folliculäres Lymphom (FL) • Umwandlung einer indolenten Erkrankung in ein DLBCL in der Vorgeschichte • Primäres oder sekundäres ZNS-Lymphom • Aktuelle Grad >1 periphere Neuropathie • Vorgeschichte anderer Malignitäten, die die Einhaltung des Protokolls oder die Auswertung der Ergebnisse beeinflussen könnten. Ausnahme sind unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit einer Vorgeschichte eines kurativ behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut, eines Carcinoma in situ des Zervix oder eines duktales Carcinoma in situ der Brust zu jeder Zeit vor der Studie sind zugelassen - Ein Patient mit jeder anderen Malignität, die ausschließlich operativ mit einer kurativen Absicht behandelt wurde und die ohne Behandlung 3 oder mehr Jahre vor Studieneinschluss in Remission ist, ist zugelassen - Patienten mit einem niedriggradigen Prostatakarzinom in einem frühen Stadium, das nicht behandlungsbedürftig ist, zu jeder Zeit vor der Studie, sind zugelassen • Anzeichen einer signifikanten, unkontrollierten Begleiterkrankung, die die Einhaltung des Protokolls oder die Auswertung der Ergebnisse beeinflussen könnte, einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen (wie New York Heart Association Klasse III oder IV Herzerkrankungen, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabiler Arrhythmien oder instabiler Angina) oder signifikante Lungenerkrankungen (einschließlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>obstruktiver pulmonaler Erkrankungen und eine Vorgeschichte von Bronchospasmen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte aktive bakterielle, virale, mykobakterielle, parasitäre, Pilz- oder andere Infektionen (ausgenommen Pilzinfektionen des Nagelbetts) bei Studieneinschluss, oder eine ausgeprägte Infektionsepisode, die eine Behandlung mit intravenösen (i.v.) Antibiotika oder eine Hospitalisierung erforderte, innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 (bezogen auf den Abschluss der Antibiotikabehandlung) • Patienten mit einer latenten oder Verdacht auf Tuberkulose: <ul style="list-style-type: none"> - Eine latente Tuberkulose sollte nach den lokalen Testanforderungen bestätigt werden • Positives Testergebnis auf eine chronische HBV-Infektion (definiert als positiver Bluttest auf HBsAg): <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit einer okkulten oder vorherigen HBV-Infektion (definiert als negatives HbsAg und positiver HBcAb) können eingeschlossen werden, falls HBV-DNA nicht nachweisbar ist, vorausgesetzt, dass sie einverstanden sind, sich an Tag 1 jedes Zyklus und anschließend monatlich für mindestens 12 Monate nach dem letzten Zyklus der Studienbehandlung einem DNA-Test zu unterziehen. Patienten, die einen schützenden HBsAb-Titer nach einer Impfung oder vorherigen, aber ausgeheilten Hepatitis B aufweisen, sind zugelassen • Positives Testergebnis auf Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die positiv auf HCV-Antikörper getestet wurden, sind nur dann zugelassen, wenn eine PCR auf HCV-RNA negativ ausfällt • Bekannte Vorgeschichte eines positiven HIV-Bluttests: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit unbekanntem HIV-Status werden bei Screening auf HIV getestet • Bekannte Infektion mit Humanen T-Lymphotropen Virus 1 (HTLV-1) • Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kürzlich statt gefundene, große Operation (innerhalb von 6 Wochen vor Beginn von Zyklus 1, Tag 1) außer zu Diagnosezwecken • Schwangere, Stillende oder Frauen mit Kinderwunsch innerhalb eines Jahres nach der letzten Dosis der Studienmedikation: • Für gebärfähige Frauen: Negativer Blut-schwangerschaftstest 7 Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation • Jeder der folgenden abnormalen Laborparameter, außer die Abweichung des Laborparameters wird gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt durch das zugrundeliegende Lymphom verursacht: <ul style="list-style-type: none"> - Serum Kreatinin-Clearance < 40 mL/min (nach Cockcroft-Gault-Formel) - AST oder ALT > 2,5 x ULN - Gesamtbilirubin \geq 1,5 x ULN (Patienten mit dokumentiertem Morbus Gilbert-Meulengracht können zugelassen werden, wenn ihr Gesamtbilirubin \leq 3 x ULN ist) - INR oder PT > 1,5 x ULN in Abwesenheit von therapeutischer Antikoagulation - PTT oder aPTT > 1,5 x ULN in Abwesenheit von Lupus-Antikoagulantien • Jede andere Krankheit, Stoffwechselstörung, jeder Befund einer körperlichen Untersuchung oder Befund einer klinischen Laboruntersuchung, die/der einen begründeten Verdacht erregt, dass eine Krankheit oder ein Zustand vorliegt, die/der gegen die Verwendung eines in der Prüfung befindlichen Arzneimittels spricht oder die Auswertung der Ergebnisse beeinflussen könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen aussetzt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wird von der Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt.</p> <p>Studienorte: 8 Prüfzentren in China (Festland)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Formulierung</p> <p><u>Polatuzumab Vedotin und Placebo</u></p> <p>Polatuzumab Vedotin und Placebo werden vom Sponsor als steriles, weiß bis grauweißes, konservierungsmittelfreies Lyophilisat in Fläschchen zum Einmalgebrauch bereitgestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Polatuzumab Vedotin oder Placebo wird in der gleichen Weise hergestellt und angewendet.</p> <p><u>Rituximab</u></p> <p>Rituximab wird vom Sponsor bereitgestellt. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Verpackung und der Handhabung wird auf die Fachinformation und die Prüfarztbroschüre verwiesen.</p> <p><u>Bendamustin</u></p> <p>Bendamustinhydrochlorid wird vom Sponsor bereitgestellt. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Verpackung und der Handhabung wird auf die Fachinformation und die Prüfarztbroschüre verwiesen.</p> <p>Administration und Dosierung</p> <p><u>Polatuzumab Vedotin und Placebo</u></p> <p>Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) oder Placebo (1,8 mg/kg) wird als intravenös (i.v.) applizierte Infusion an Tag 2 von Zyklus 1 und dann an Tag 1 der folgenden Zyklen 2–6 verabreicht.</p> <p>Aufgrund der Doppelverblindung sind die Mitarbeiter im Studienzentrum in Unkenntnis über die Behandlungszuweisung eines jeden Patienten. Die Dosierung, Zubereitung, Anwendung und Einhaltung von Polatuzumab Vedotin und Placebo sind identisch.</p> <p>Die Infusionszeit sollte bei der Initialdosis 90 (±10) Minuten betragen, mit einer anschließenden 90-minütigen Beobachtung des Patienten, bei guter Verträglichkeit können alle weiteren Infusionen über 30 (±10) Minuten erfolgen, mit einer anschließenden 30-minütigen Beobachtungsphase.</p> <p><u>Bendamustin</u></p> <p>90 mg/m² wird als i.v. applizierte Infusion an Tag 2 und 3 von Zyklus 1, dann Tag 1 und 2 der folgenden Zyklen 2–6 verabreicht.</p> <p>Die Infusion wird über 30–60 Minuten mit einer Infusionsrate entsprechend der institutionellen Richtlinien appliziert und sollte, wenn möglich, nach der Verabreichung von Rituximab und Polatuzumab Vedotin erfolgen.</p> <p><u>Rituximab</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>375 mg/m² wird als i.v. applizierte Infusion an Tag 1 der Zyklen 1–6 verabreicht.</p> <p>Die Infusion sollte mindestens 30 Minuten vor der Applikation anderer Studienmedikationen abgeschlossen sein. Die Dosis darf auf zwei Tage aufgeteilt werden.</p> <p>Bei der ersten Infusion wird mit einer Infusionsrate von 50 mg/h begonnen. Wenn keine infusionsbedingten Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, kann die Rate schrittweise alle 30 Minuten um 50 mg/h bis auf 400 mg/h gesteigert werden. Falls ein Ereignis auftritt, soll die Infusion gestoppt oder verlangsamt werden. Das Ereignis soll gemäß institutionellen Richtlinien behandelt werden. Falls es abgeklungen ist, kann die Infusion mit halber Infusionsrate (der zur Zeit des auftretenden Ereignisses) fortgesetzt werden. Bei Abwesenheit von Ereignissen können die folgenden Infusionen mit einer Rate von 100 mg/h begonnen werden, die Rate kann alle 30 Minuten um 100 mg/h bis auf 400 mg/h gesteigert werden. Falls ein Ereignis auftreten sollte, wird wie bei der ersten Infusion verfahren.</p> <p>Jede Rituximab-Infusion sollte nach einer Prämedikation mit oralen Acetaminophen (650–1.000 mg) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin Hydrochlorid, 50–100 mg) 30–60 Minuten vor der Infusion verabreicht werden (sofern nicht kontraindiziert). Ein zusätzliches Glucocorticoid (z. B. 100 mg Prednison (i.v.) oder Prednisolon oder ein Äquivalent) ist nach dem Ermessen des Prüfarztes zulässig. Sofern der Patient keine vorherigen infusionsbedingten Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen erlitten hat, kann die Prämedikation bei nachfolgenden Infusionen, nach dem Ermessen des Prüfarztes, weggelassen werden.</p> <p>Alle Infusionen sollen im klinischen Rahmen (stationär oder ambulant) mit einer vollständigen Ausstattung für eine Notfall-Wiederbelebung durchgeführt werden.</p> <p>Zykluslänge: 21 Tage</p> <p>Als Körpergewicht bzw. Körperoberfläche, die zur Berechnung der Gesamtdosis von Polatuzumab Vedotin bzw. Bendamustin und Rituximab benötigt werden, werden immer zu Studienbeginn (bei Screening) verwendet, es sein denn, das Gewicht</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		weicht um mehr als 10 % nach oben oder unten ab: dann wird mit dem aktuellen Wert gerechnet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt ist die CR-Rate bestimmt mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch ein IRC aus zertifizierten Radiologen und Onkologen mit Erfahrung im Bereich maligner Lymphome, entsprechend der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014.</p> <p>Definition: Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Bewertung des Behandlungsendes (EOT Beurteilung, 6–8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder der letzten Dosierung der Studienmedikation) ein CR aufweisen.</p> <p>Zensierung: Patienten ohne Beurteilung des Ansprechens (aus jeglichen Gründen) werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens erfolgte mittels PET-CT und Knochenmarksbiopsie-Ergebnissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDG-PET (¹⁸F Fluorodeoxyglucose-PET)-CT Untersuchungen von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels sind zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: EOT Beurteilung: 6–8 Wochen nach Zyklus 6 Tag 1 oder der letzten Dosierung der Studienmedikation • Untersuchungen des Knochenmarks sind zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: Screening für alle Patienten innerhalb von 3 Monaten von Zyklus 1 Tag 1 (zur Stadieneinteilung), Patienten mit CR bei EOT (zur Bestätigung der CR), für Patienten mit PR und Knochenmarksbeteiligung (eine Folgebiopsie kann notwendig werden, um eine CR zu einem späteren Zeitpunkt zu bestätigen) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte entsprechend der modifizierten Lugano-Kriterien von 2014: <ul style="list-style-type: none"> - CR zum Zeitpunkt des EOT bestimmt mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt - OR, definiert als CR oder PR, zum Zeitpunkt des EOT bestimmt mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - CR zum Zeitpunkt des EOT bestimmt nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - OR, definiert als CR oder PR, zum Zeitpunkt des EOT bestimmt nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC - BOR, definiert als CR oder PR während der Studienteilnahme, bestimmt mittels PET-CT oder nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC <p>Zensierung: Für die Endpunkte CR und OR werden Patienten ohne Beurteilung des Ansprechens zum Zeitpunkt des EOT oder deren Ansprechen nicht beurteilbar ist als Non-Responder betrachtet. Für den Endpunkt BOR werden Patienten ohne Beurteilung des Ansprechens nach Baseline als Non-Responder betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - DOR, definiert als Zeitraum einer dokumentierten, initialen OR bis zu einer Progression der Erkrankung, einem Rezidiv oder Tod jeder Ursache (was zuerst eintritt), bestimmt mittels PET-CT oder nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt und das IRC <p>Zensierung: Patienten ohne Ereignis vor Ende der Studie werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS, definiert als der Zeitraum ab Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung, einem Rezidiv oder Tod jeder Ursache (was zuerst eintritt), bestimmt mittels PET-CT oder nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch das IRC <p>Zensierung: Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse, keines dieser Ereignisse aufweisen, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Falls nach Screening keine weitere Tumorbeurteilung durchgeführt wurde, werden sie zum Zeitpunkt der Randomisierung bzw. ersten Behandlung zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - EFS, definiert als der Zeitraum ab Randomisierung bis zum Therapieversagen einschließlich einer Progression der Erkrankung, einem Rezidiv, der Initiierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer neuen Anti-Lymphom Therapie (NALT) oder Tod jeder Ursache (was zuerst eintritt), bestimmt mittels PET-CT oder nur mittels CT gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt</p> <p>Zensierung: Patienten ohne Ereignis vor Ende der Studie werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Falls nach Screening keine Tumorbeurteilung durchgeführt oder eine NALT dokumentiert wurde, werden sie zum Zeitpunkt der Randomisierung bzw. ersten Behandlung zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS, definiert als der Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tod jeder Ursache <p>Zensierung: Patienten, die nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Pola+BR im Vergleich zu BR <ul style="list-style-type: none"> - Inzidenz und Schweregrad von allen UE müssen gemäß NCI-CTCAE (Version 5.0) eingestuft werden - Inzidenz und Art der Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und verspäteten Dosen der Studienmedikation aufgrund von UE • Die Sicherheit wird durch die Überwachung von Folgendem beurteilt: <ul style="list-style-type: none"> - SUE, die auf eine im Protokoll vorgeschriebene Intervention zurückzuführen sind, vom Zeitpunkt der Unterschrift der Einwilligungserklärung bis zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation an Zyklus 1 Tag 1 - Alle UE, inklusive schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden UE, von Zyklus 1 Tag 1 bis 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Nach diesem Zeitraum soll der Prüfarzt alle SUE, von denen angenommen wird, dass sie mit der früheren Studienbehandlung zusammenhängen, auf unbestimmte Zeit melden [auch wenn die Studie schon beendet wurde].) - Alle AESI, die der Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sieht, von Zyklus 1 Tag 1 bis 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Messung von im Protokoll spezifizierten hämatologischen und klinisch-chemischen Laborparametern - Messung von im Protokoll spezifizierten Vitalzeichen - Beurteilung von EKG und Echokardiogrammen oder Radionuklid-Ventrikulographie (Multiple Gated Acquisition [MUGA]-Scan), falls klinisch indiziert - Beurteilung von körperlichen Befunden bei klinischen körperlichen Untersuchungen <ul style="list-style-type: none"> • Alle wörtlichen UE Terms werden mittels MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) erfasst und müssen gemäß NCI-CTCAE (Version 5.0) eingestuft werden. <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der peripheren Neuropathie gegenüber Baseline bestimmt mittels FACT/GOG-NTX • Der validierte Fragebogen FACT/GOG-NTX (Version 4; Huang et al. 2007) wird am Tag 1 eines jeden Zyklus, bei Abschluss oder Abbruch der Behandlung und bei bestimmten geplanten Nachbeobachtungen bis zum Studienende erhoben (alle 3 Monate nach Abschluss der Behandlung). <p>Pharmakokinetische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Gesamtantikörpern, Antikörperkonjugiertem Monomethyl Auristatin E (acMMAE) und unkonjugiertem MMAE nach der Verabreichung von Pola+BR: <ul style="list-style-type: none"> - Serumkonzentration der Gesamtantikörper zu spezifizierten Zeitpunkten - Plasmakonzentration von acMMAE zu spezifizierten Zeitpunkten - Plasmakonzentration von unkonjugiertem MMAE zu spezifizierten Zeitpunkten - Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration oder pharmakokinetischer Parameter von Polatuzumab Vedotin und Wirksamkeitsendpunkten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration oder pharmakokinetischer Parameter von Polatuzumab Vedotin und Sicherheitsendpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuelle und mittlere Serumkonzentrationen von gesamten Polatuzumab vedotin Antikörpern (vollständig konjugiert, teilweise unkonjugiert und vollständig unkonjugiert), Plasmakonzentrationen von Polatuzumab vedotin Konjugat (beurteilt als acMMAE) und unkonjugiertes MMAE werden nach entsprechender Gruppierung berechnet und gegen die Zeit aufgetragen. Die PK der oben genannten Analyten wird nach entsprechender Gruppierung, wenn es die Daten erlauben, zusammengefasst durch die Darstellung mittels ausgewählten PK Parametern wie AUC und C_{max} (maximale Plasmakonzentration) bestimmt • Eine Analyse der Expositions-Wirkungsbeziehung (Sicherheit und Wirksamkeit) kann durch die Verwendung von Plasma/ Serumkonzentrationen oder relevanten PK Parametern und verfügbaren Daten zur Arzneimittelwirkung (z B. CR-Rate, PFS und/ oder Toxizität) durchgeführt werden, nach Ermessen des Sponsors und wenn die Daten es erlauben. • Um potentielle PK Arzneimittelinteraktionen zu bewerten, wird jeder Polatuzumab vedotin Analyt mit historischen Daten verglichen, falls es die Daten erlauben. • Die genauen Entnahmezeitpunkte für die Proben sind im Studienprotokoll festgelegt. <p>Endpunkte der Immunantwort</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der Immunantwort von Pola+BR <ul style="list-style-type: none"> - Prävalenz von ADA gegen Polatuzumab Vedotin bei Baseline und Inzidenz von ADA während der Studie - Zusammenhang zwischen ADA-Status gegen Polatuzumab Vedotin und Wirksamkeits-, Sicherheits- oder PK-Endpunkte • ADA: Die Prävalenz von ADA bei Erstuntersuchung wurde berechnet, indem die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamtzahl der Patienten aller Studiengruppen, die bei Erstuntersuchung positiv auf ADA getestet wurden, durch die Gesamtzahl der Patienten mit einem gültigen ADA Testergebnis bei Erstuntersuchung geteilt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Inzidenz von ADA in jeder Studiengruppe nach der Erstuntersuchung wurde berechnet, indem die Anzahl der Patienten, die behandlungsbedingt ADA entwickelt haben (d. h. Patienten mit einem negativen oder fehlenden ADA Testergebnis bei Erstuntersuchung und mindestens einem positiven ADA Testergebnis nach Erstuntersuchung, zuzüglich der Patienten, die eine behandlungsbedingte Erhöhung der von ADA (d. h. der ADA-Wert hat seit der Erstuntersuchung um 0,6 Titer-Einheiten zugenommen) während der Studie hatten, durch die Gesamtzahl der Patienten mit gültigem ADA Testergebnissen nach Erstuntersuchung in jener Studiengruppe während der Studie geteilt wurden • Die genauen Entnahmezeitpunkte für die Proben sind im Studienprotokoll festgelegt. <p>Endpunkte der Biomarker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Ansprechens auf Pola+BR in Patienten mit bekannten prognostischen Faktoren wie ABC-DLBCL, GCB-DLBCL, einer Koexpression von BCL2 und MYC (DEL) und der Expression der Zielstruktur von Polatuzumab Vedotin, CD79b <ul style="list-style-type: none"> - CR zum Zeitpunkt des EOT mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch das IRC bei Patienten mit ABC-DLBCL, GCB-DLBCL, DEL und CD79b Expression - OR, definiert als CR oder PR, zum Zeitpunkt des EOT mittels PET-CT gemäß der Beurteilung durch das IRC bei Patienten mit ABC-DLBCL, GCB-DLBCL, DEL und CD79b Expression • Die Biomarker werden wie folgt analysiert: <ul style="list-style-type: none"> - ABC-DLBCL und GCB-DLBCL anhand eines zentral durchgeführten RNA-basierten Assay - BCL2/MYC Koexpression und CD79b Expression anhand eines zentral

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführten Immunohistochemischen (IHC) Tests</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die Biomarkeranalyse wird eine Gewebeprobe des Tumors vor Beginn der Therapie benötigt (archiviertes Gewebe oder eine frische Biopsie vor Beginn der Therapie ist zulässig). Tumorblöcke sind zu bevorzugen, wenn diese nicht verfügbar sind, sind minimal 11 frische, seriell geschnittene, ungefärbte Schnitte notwendig
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll vom 24. April 2019 wurde in Bezug auf die Zielkriterien einmal wie folgt geändert (datiert auf den 12. Mai 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderungen bei den DLBCL prognostischen Biomarkern aufgrund einer Aktualisierung der WHO DLBCL-Klassifikation, inkl. Cell-of-origin Subtypen (aktivierte B-Zellen und germinal center B-Zellen Subtypen) und Patienten mit einer Koexpression von BCL2 und MYC; der Sponsor plant zudem, die Wirksamkeit bei Patienten mit CD79b Expression zu untersuchen In der Gesamtschau werden die explorativ angesetzten Analysen aufgrund ihrer Wichtigkeit vom Sponsor als Biomarkeranalysen aktualisiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Fallzahlschätzung wurde der primäre Endpunkt CR zum Zeitpunkt des EOT herangezogen. Das primäre Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob der mit Pola+BR erzielte Nutzen hinsichtlich CR zum Zeitpunkt des EOT in dieser Studie konsistent zur Studie GO29365 ist.</p> <p>In der Studie GO29365 betrug der Unterschied der CR-Raten in den Behandlungsarmen 22,5 % (17,5 % im BR-Arm vs. 40,0 % im Pola+BR-Arm) zum Zeitpunkt des EOT.</p> <p>In der vorliegenden Studie sollen 42 Patienten mit einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 in Pola+BR (experimenteller Arm) oder BR (Kontrollarm) eingeschlossen werden. Bei einer Gesamtzahl von 42 Patienten besteht eine ca. 80 %-ige Wahrscheinlichkeit mindestens 50 % des in GO29365 beobachteten Nutzen hinsichtlich der CR-Rate zum Zeitpunkt des EOT zu beobachten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kriterien für den vorzeitigen Studienabbruch sind unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schwere der UE in dieser oder anderen Studien indizieren eine potentielle Gesundheitsgefährdung der Patienten • Unbefriedigende Patientenrekrutierung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch ein interaktives (Voice/Web) Response System (IxRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer Permutations-Block-Randomisierung-Methode im Verhältnis 2:1 (Pola+BR oder BR), um eine ausgeglichene Zuweisung zu jedem Behandlungsarm zu gewährleisten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens der zuletzt erfolgten Behandlung (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) • Anzahl der vorherigen Behandlungen (1 vs. ≥ 2) <p>Aus Gründen der Konsistenz zur pivotalen Studienpopulation (Studie GO29365), wurden Patienten mit 2 oder mehr vorherigen Therapielinien auf 70 % der Gesamtpopulation begrenzt.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Studie ist randomisiert und doppelblind. Nach Unterschreiben der Einwilligungserklärung, dem Durchführen aller Screening-Prozeduren und Untersuchungen sowie der Feststellung der Eignung für die Studie erhielt das Studienzentrum die Identifikationsnummer des Patienten sowie dessen Behandlungs-Zuteilung über ein IxRS.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	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?	<ul style="list-style-type: none"> • Studienpersonal und Patienten waren hinsichtlich der Studienarm-Zuteilung während der Studie verblindet. Der Sponsor und dessen Personal waren ebenfalls hinsichtlich der Behandlung verblindet, ausgenommen davon sind Individuen, die aufgrund ihrer Tätigkeiten während der klinischen Prüfung darauf angewiesen waren, Zugang zur Behandlungs-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zuteilung zu bekommen. Diese Tätigkeiten waren Klinische Supply Chain Manager, Sample Handling Personal, Operational Assay Group Personal und IxRS Service Provider.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Die Zuteilung zur Behandlung erfolgte zentral durch das IxRS und wurde weder Studienpersonal noch Patienten offengelegt. Die Interventionen (experimenteller Arm vs. Kontrollarm) sind für Studienpersonal und Patienten nicht zu unterscheiden. • Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt verblindet durch ein IRC, ohne Beitrag von Roche/Genentech, deren Beauftragten oder Wissen über die Beurteilung des Prüfarztes, der Prüfsentren oder Wissen über die Zuweisung des Wirkstoffs.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Die CR-Rate, definiert als Prozentsatz der Patienten mit einem CR, wurde berechnet und das entsprechende exakte Clopper-Pearson 95 %-KI für jeden Behandlungsarm bestimmt.</p> <p>Die Differenz zwischen den mittels PET-CT beurteilten CR-Raten der Pola+BR Arme und BR Arme wurde zusammen mit dem entsprechenden 95 %-KI basierend auf einer Normal-Approximation der binomial Verteilung berechnet.</p> <p>Patienten ohne Tumorbeurteilung zu EOT oder Patienten, deren Ansprechen zu EOT nicht auswertbar ist, werden als Non-CR Patienten betrachtet.</p> <p>Für die Analyse wurde die Intent-to-treat (ITT)-Population herangezogen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die Analyse der folgenden sekundären Wirksamkeits-endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR (Prüfarzt) basierend auf PET-CT, • OR (IRC und Prüfarzt) basierend auf PET-CT, • CR (IRC und Prüfarzt) basierend nur auf CT, • OR (IRC und Prüfarzt) basierend auf nur CT, • BOR (IRC und Prüfarzt) basierend auf PET-CT oder CT <p>wurde identisch zu der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes, die oben beschrieben ist, ausgeführt.</p> <p>Die mediane DOR für jeden Behandlungsarm und DOR Kurven zur visuellen Darstellung der Unterschiede zwischen dem experimentellen und Kontrollarm wurden mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p> <p>Die 95 %-KI der medianen DOR für jeden Behandlungsarm wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p>Das Hazard Ratio (HR) und das entsprechende 95 %-KI der DOR zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazards Modell bestimmt.</p> <p>Folgende Endpunkte wurden identisch zur Analyse der DOR analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (IRC und Prüfarzt) basierend auf PET-CT oder CT • EFS (Prüfarzt) basierend auf PET-CT oder CT • OS <p>Alle Wirksamkeitsendpunkte beziehen sich auf die ITT-Population.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Exposition gegenüber der Studienmedikation (wie Therapiedauer, erhaltene Gesamtdosis, Anzahl der Zyklen und Dosisanpassungen) werden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p> <p>Alle nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden UE, SUE, UE, die zum Tod führen, AESI und UE, die zum Abbruch der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation führen, (d. h. behandlungsbedingte UE) werden gemäß MedDRA Term, geeignetem Thesaurus Level und Schweregrad zusammengefasst. Für Ereignisse mit variierendem Schweregrad wird der höchste Grad verwendet. Tod und Todesursache werden zusammengefasst.</p> <p>Periphere Neuropathie wird mittels FACT/GOG-NTX bewertet. Eine Zusammenfassung der Visiten und die Änderung zu Baseline werden dargestellt. Eine statistische Zusammenfassung (Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum) des Scores und der Änderung des Scores zu Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt werden für jeden Behandlungsarm dargestellt.</p> <p>Labordaten werden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Werte außerhalb der Normwerte werden nach Behandlungsarm und NCI-CTCAE Grad zusammengefasst. Zusätzlich werden Änderungen von Laborergebnissen zu Baseline gemäß NCI-CTCAE eingestuft.</p> <p>Änderungen der Vitalzeichen werden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. EKG werden auch für jeden Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen beziehen sich, falls nicht anders definiert, auf die Sicherheitspopulation. Patienten werden gemäß der Studienmedikation, die sie tatsächlich erhalten haben, eingeteilt.</p> <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Individuelle und mittlere Serumkonzentrationen sowie ausgewählte Parameter (wie AUC und c_{max}) der PK-Analyten werden dargestellt.</p> <p>Eine Analyse der Expositions-Wirkungsbeziehung (Sicherheit und Wirksamkeit) kann durch die Verwendung von Plasma/ Serumkonzentrationen oder relevanten PK Parametern und verfügbaren Daten zur Arzneimittelwirkung (z B. CR-Rate, PFS und/ oder Toxizität) durchgeführt werden, nach Ermessen des Sponsors und wenn die Daten es erlauben.</p> <p>Um potentielle PK Arzneimittelinteraktionen zu bewerten, wird jeder Polatuzumab vedotin Analyt mit historischen Daten verglichen, falls es die Daten erlauben.</p> <p>PK Analysen beziehen sich auf die PK-auswertbare Population.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anti-Drug-Antikörper Analyse</p> <p>Die Anzahl und der Anteil der ADA-positiven Patienten und der ADA-negativen Patienten zu Baseline und nach Verabreichung des Arzneimittels (Inzidenz nach Baseline) wird für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Das potentielle Verhältnis zwischen ADA-Status und Sicherheit, Wirksamkeit und PK kann analysiert und mittels deskriptiver Statistik berichtet werden.</p> <p>Die Analysen der Immunantwort beziehen sich auf die Immunantwort-auswertbare Population.</p> <p>Biomarker</p> <p>Falls es die Daten erlauben werden CR (PET-CT) und OR-Rate in folgenden Subgruppen analysiert: Patienten mit ABC-DLBCL, Patienten mit GCB-DLBCL, Patienten mit MYC und BCL-2 Koexpression und Patienten mit CD79b-Expression.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine Subgruppenanalyse von Sicherheitsendpunkten wurde für Geschlecht und Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) durchgeführt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.
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	a) BR, n=14 Patienten Pola+ BR, n=28 Patienten b) BR, n=14 Patienten Pola+ BR, n=27 Patienten c) BR, n=14 Patienten Pola+ BR, n=28 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben:</u> Pola+BR, n=13 - Unerwünschtes Ereignis (n=3) - Progressive Erkrankung (n=8) - Auf Wunsch des Patienten (n=2) BR, n=10 - Unerwünschtes Ereignis (n=2) - Progressive Erkrankung (n=8) <u>Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Pola+BR, n=28 <ul style="list-style-type: none"> - Tod, n=18 - Durch Sponsor beendet, n=8 - Wunsch des Patienten, n=1 - Andere, n=1 BR, n=14 <ul style="list-style-type: none"> - Tod, n=10 - Durch Sponsor beendet, n=4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung erster Patient: 10. Juli 2020 Randomisierung letzter Patient: 18. Januar 2021 Clinical cut-off Datum: 7. Februar 2022 Studienende: 7. Februar 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: 2L: Zweite Behandlungslinie; 3L+: Dritte und spätere Behandlungslinie; ADA Anti-Drug Antikörper; ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugate; AESI: A priori definiertes UE von speziellem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area under the curve; BPR: Bestes objektives Ansprechen; BR: Bendamustin, Rituximab; C_{max}: maximale Plasmakonzentration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplette Remission; CT: Computertomographie; DILI: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EFS: Ereignisfreies Überleben; EKG: Elektrokardiogramm; EOT: Behandlungsende; FACT/GOG-NTX: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; FDA: U.S. Food and Drug Administration; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; h: Stunde; HbCAb: HBV-c-Antikörper; HBsAG: Negatives Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HPLC: High performance liquid chromatography; HTLV-1: Humanen T-Lymphotropen Virus 1; i.v.: intravenös; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MAbs: Monoklonale Antikörper; mg: Milligramm; MMAE: Monomethyl Auristatin E; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; NFC: New Formulation Cohort; NHL: Non-Hodgkin-Lymphome; OR: Objektives Ansprechen; OS Gesamtüberleben; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; Pola: Polatuzumab Vedotin; PRA: Primäre Remissionsbeurteilung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; R/R: Rezidiert/refraktär; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Grenzwertes des Referenzbereichs; V_{ss}: Verteilungsvolumen im Steady State; WHO: World Health Organization; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

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

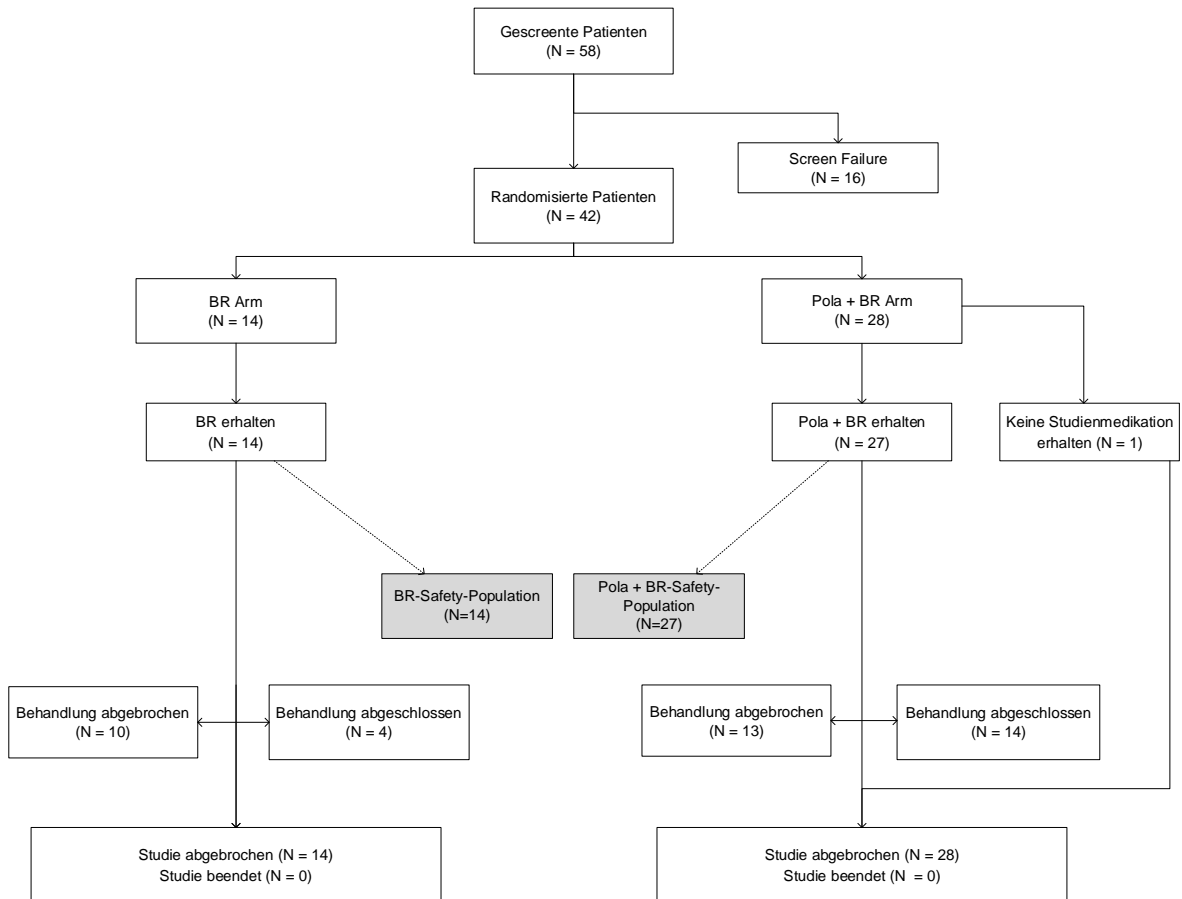


Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie YO41543 (POLAROSE)

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 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GO29365 & YO41543

Studie: GO29365

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll, Version 8, 23. März 2020, A PHASE IB/II STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) OR OBINUTUZUMAB (G) PLUS BENDAMUSTINE (B) IN RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (35)	[Prot]
Studienbericht, Report Nr. 1100670, Juni 2020 Primary Study Report GO29365- A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability, and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large Bcell lymphoma. (25)	[CSR]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene
Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte durch ein interaktives (Voice/Web) Response System (IxRS), wobei permutierte Blöcke verwendet wurden.

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 erfolgte durch ein interaktives (Voice/Web) Response System (IxRS).

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

ja unklar nein

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

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

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie folgt einem offenen Studiendesign.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie folgt einem offenen Studiendesign.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben / Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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

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

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja 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. 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: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des progressionsfreien Überlebens erfolgte durch das IRC basierend auf PET-CT oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der modifizierten Lugano-Kriterien für maligne Lymphome. Die Beurteilung erfolgte verblindet, ohne Beitrag Roche/Genentech, deren Beauftragte und ohne Kenntnis der Beurteilung durch den Prüfarzt oder der Behandlungszuordnung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt und verblindet durch das IRC. 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 Unerwünschte Ereignisse mit hohem Verzerrungspotential (vgl. Tabelle 4-59)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit niedrigem Verzerrungspotential (vgl. Tabelle 4-59)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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

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

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-59 (Anhang): Verzerrungspotential Verträglichkeitsendpunkte

Endpunkt	Verzerrungspotential
Generelle Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades	hohes Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse Grad 3–5	niedriges Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse Grad 3	niedriges Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse Grad 4	niedriges Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse Grad 5	niedriges Verzerrungspotential
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedriges Verzerrungspotential
Unerwünschte Ereignisse, welche zum Behandlungsabbruch führen	hohes Verzerrungspotential
Spezifische Verträglichkeit	
Anämie	niedriges Verzerrungspotential
Thrombozytopenie	niedriges Verzerrungspotential
Neutropenie inkl. febrile Neutropenie	niedriges Verzerrungspotential
Infektionen	niedriges Verzerrungspotential
Periphere Neuropathie	hohes Verzerrungspotential
Tumorlysesyndrom	niedriges Verzerrungspotential
Hepatische UE	niedriges Verzerrungspotential
Sekundäre maligne Erkrankungen	niedriges Verzerrungspotential
Pulmonale Toxizität (Interstitielle Lungenerkrankung)	niedriges Verzerrungspotential
Augenerkrankungen	hohes Verzerrungspotential
Kardiale Toxizität und Arrhythmien	niedriges Verzerrungspotential
Renale Toxizität (Nierenversagen)	niedriges Verzerrungspotential
Infusionsbedingte Reaktionen	hohes Verzerrungspotential
Gastrointestinale UE	hohes Verzerrungspotential
Fatigue und Asthenie	hohes Verzerrungspotential
Hyperglykämie	niedriges Verzerrungspotential
Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz	hohes Verzerrungspotential
Alopezie	hohes Verzerrungspotential
Geschmacksstörungen	hohes Verzerrungspotential
Arzneimittelinteraktionen	hohes Verzerrungspotential
Reproduktionstoxizität	hohes Verzerrungspotential
STIAMP	hohes Verzerrungspotential
Immunogenität (ADA)	niedriges Verzerrungspotential
Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antikörper; STIAMP: Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Studie: YO41543**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll, Version 2, 12. Mai 2020 A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED 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 (37)	[Prot]
Studienbericht, Report Nr. 1110346, Dezember 2021 Primary CSR Study YO41543, (POLAROSE)- A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 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 (29)	[CSR]
Statistischer Analyseplan, Version 1, 8. März 2021 A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED 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 (36)	[SAP]

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Für die Studie YO41543 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in die zwei Behandlungsarme (Pola+BR oder BR) randomisiert. Dabei wurde eine Stratifizierung anhand der Dauer des Ansprechens der zuletzt erfolgten Behandlung und der Anzahl der vorherigen Behandlungen vorgenommen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

Die Randomisierung erfolgte durch ein interaktives (Voice/Web) Response System (IxRS), wobei permutierte Blöcke verwendet wurden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Die Randomisierung wurde mit Hilfe eines interaktiven Sprach- oder web-basierten Dialogsystem (IxRS) durchgeführt.

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

ja unklar nein

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

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

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie YO41543 ist eine randomisierte, doppel-verblindete und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie YO41543 ist eine randomisierte, doppel-verblindete und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

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

ja nein

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

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben / Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist 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: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des progressionsfreien Überlebens erfolgte durch das IRC basierend auf PET-CT oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der modifizierten Lugano-Kriterien für maligne Lymphome. Die Beurteilung erfolgte verblindet, ohne Beitrag Roche/Genentech, deren Beauftragte und ohne Kenntnis der Beurteilung durch den Prüfarzt oder der Behandlungszuordnung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens 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: Unerwünschte Ereignisse / UE von speziellem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete Studie.

2. 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.

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 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.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.