

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel

**AWG A: rezidiertes oder refraktäres diffus
großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)**

**AWG B: rezidiertes oder refraktäres primär
mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)**

Datum der Veröffentlichung: 1. Februar 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Einführung	9
2 Nutzenbewertung	11
2.1 Fragestellung.....	11
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	11
2.3 Liste der eingereichten bzw. verwendeten Quellen	12
2.4 Studiencharakteristika	15
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	27
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	28
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	31
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	40
2.5.4 Statistische Methoden.....	40
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	44
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	44
2.6.2 Mortalität.....	56
2.6.3 Morbidität.....	59
2.6.4 Lebensqualität	62
2.6.5 Sicherheit	62
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	79
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Axicabtagen-Ciloleucel	79
3.2 Design und Methodik der Studie	80
3.3 Wirksamkeit	86
3.4 Lebensqualität	87
3.5 Sicherheit.....	87
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
5 Zusammenfassung der Bewertung	92
Referenzen	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie ZUMA-1	15
Tabelle 2:	Protokolländerungen in der Studie ZUMA-1	26
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie ZUMA-1	26
Tabelle 4:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie ZUMA-1	28
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	31
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	32
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit	35
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ZUMA-1	40
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben zu den Studienphasen in der Studie ZUMA-1 – FAS-Population (DCO: 11.08.2017)	45
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ZUMA-1	49
Tabelle 11:	Angaben zur Studienmedikation in der Studie ZUMA-1 – Sicherheitspopulation (DCO: 11.08.2017)	53
Tabelle 12:	Angaben zur Begleitmedikation von Interesse in der Studie ZUMA-1 – Sicherheitspopulation (DCO: 27.01.2017)	55
Tabelle 13:	Ergebnisse zur Mortalität der ZUMA-1-Studie zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – FAS-Population	57
Tabelle 14:	Ergebnisse zur Mortalität der ZUMA-1-Studie zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation bzw. mITT-Population	58
Tabelle 15:	Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – FAS-Population	60
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (bewertet durch den Prüferarzt) in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – mITT-Population	61
Tabelle 17:	Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation	63
Tabelle 18:	Zusammenfassung der UE aufgeteilt nach Studienabschnitten in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017) – FAS-Population	64
Tabelle 19:	UE ¹⁾ mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Studienteilnehmer sowie UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz von $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation	65
Tabelle 20:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer nach Preferred Terms zum Zeitpunkt der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017) – Sicherheitspopulation	70
Tabelle 21:	UE ¹⁾ von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation	72
Tabelle 22:	UE ¹⁾ von speziellem Interesse für potentielle Risiken in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation	75

Tabelle 23: UE ¹⁾ von besonderem Interesse (kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz und replication-competent retrovirus) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation	77
Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der ZUMA-1-Studie	92

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Graphische Darstellung der verschiedenen Abschnitte der Studie ZUMA-1 (in Phase II). Zeitpunkt 0 ist die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel 24
- Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studienteilnehmer mit DLBCL – FAS-Population (DCO: 11.08.2017) [15] 58

Abkürzungsverzeichnis

ABC-Typ	Activated B-cell type (aktivierter B-Zelltyp)
ASCT	Autologous stem cell transplantation (autogene Stammzell-Transplantation)
AWG	Anwendungsgebiet
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CR	Complete remission (vollständiges Ansprechen)
CRS	Cytokine release syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Data cut-off (Datenschnitt)
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB-Typ	Germinal center B-cell type (Keimzentrum-B-Zelltyp)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRC	Independent Radiology Review Committee
i.v.	intravenös
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modifizierte Intention-to-treat Population
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
ORR	Objective response rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (progrediente Erkrankung)

PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PMBCL	Primary mediastinal B-cell lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom)
PR	Partial response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n mit Rituximab
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA queries
SOC	Systemorganklasse/n
SRT	Safety review team
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TFL	Transformiertes folliculäres Lymphom
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. November 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. Februar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Das DLBCL macht ca. 30–40 % der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aus [9]. Charakteristisch für das Krankheitsbild ist eine schnelle Vergrößerung des lymphatischen Gewebes, z. B. der Lymphknoten an einer oder mehreren Stellen. Die Symptomatik zum Krankheitsbeginn ist in der Regel unspezifisch (z. B. Müdigkeit, erhöhte Infektionsneigung). Es kann auch eine B-Symptomatik (z. B. Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) auftreten.

Die Inzidenz des DLBCL beträgt 3–7 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr [8,9,28,41]. Männer erkranken häufiger als Frauen [28]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren [8,27].

DLBCL ist eine aggressive Erkrankung, die unbehandelt schnell zum Tod führt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt mit den aktuellen Therapien bei ca. 60 %. Die Standardtherapie in der Erstlinie besteht aus der Kombinationstherapie R-CHOP (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Prednison mit Rituximab). In der Zweitlinientherapie erfolgt meist eine Salvage-Chemotherapie mit dem Ziel einer autologen Stammzelltransplantation [35]. Für Patienten, welche für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, gibt es keine weitere Standardtherapie [35]. Patienten, die auf die primäre Therapie nicht ansprechen oder mit einem Rezidiv nach zwei oder mehr Therapielinien, haben trotz weiterer Chemotherapie eine schlechte Prognose [8,12]. Mögliche Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation stellen ein anderes Salvage-Chemotherapie-Regime, autologe oder allogene Stammzelltransplantation oder „best supportive care“ dar [35].

Das DLBCL entsteht durch Veränderungen der B-Lymphozyten. Je nach Ursprungszelle, Lokalisation des Tumors und molekularbiologischem Profil unterscheidet man verschiedene Subtypen des DLBCL [37]:

- Keimzentrum-B-Zelltyp (GCB) mit vermehrtem Auftreten von BCL2-Translokationen/Mutationen, MYC-Translokationen, EZH2-Mutationen, MEF2B-Mutationen, BCL6-Mutationen und/oder PTEN-Deletionen
- Aktivierter B-Zelltyp (ABC) mit vermehrtem Auftreten von TNFAIP3-Mutationen/Deletionen, MYD88-Mutationen, CD79B/A-Mutationen, CARD11-Mutationen, BCL2-Amplifikationen und PRDM1-Mutationen/Deletionen

Eine große Anzahl an DLBCL-Fällen lässt sich allerdings in keine dieser Subgruppen einordnen [37]. Die Subtypen können sich im klinischen Bild und der Prognose unterscheiden. Ein weiterer Subtyp ist das DLBCL, welches aus einem folliculären Lymphom transformiert ist (TFL). Dieses hat das identische histologische Erscheinungsbild wie ein de novo DLBCL, daher wird das TFL zu den DLBCL gezählt. Die Behandlung ist in der Regel ähnlich. Allerdings ist das Besondere an dieser Population, dass die Patienten zeitgleich zum TFL auch ein nicht transformiertes folliculäres Lymphom haben können [8], was bei der Behandlung berücksichtigt werden sollte. Insgesamt stellt das DLBCL eine heterogene Erkrankung mit vielen Subtypen dar.

Die wichtigsten prognostischen Faktoren für das DLBCL werden im Internationalen Prognostischen Index (IPI) zusammengefasst und sind wie folgt definiert [27]:

- Alter > 60 Jahre
- ECOG-Performance Status \geq 2
- zwei oder mehr extralymphatische Befälle
- erhöhter Lactatdehydrogenase-Wert (LDH)
- Krankheitsstadium III oder IV (entsprechend Ann-Arbor-Klassifikation)

Abhängig von der Anzahl der Risikofaktoren wird das prognostische Risiko eines Patienten als „niedrig“ (0–1 Risikofaktor), „niedrig-intermediär“ (2 Risikofaktoren), „hoch-intermediär“ (3 Risikofaktoren) oder „hoch“ (4–5 Risikofaktoren) eingestuft.

Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)

Das PMBCL macht ca. 2–4 % der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aus und entsteht mutmaßlich aus einer B-Zelle des Thymusmarks [9]. Charakteristisch für das Krankheitsbild sind die häufig größere Tumor-Masse (engl. bulky disease) und Symptome, die mit der Verdrängung der Organe im Brustraum durch die mediastinale Tumormasse verknüpft sind, z. B. Atembeschwerden, Dysphagie oder das superiore Vena-Cava-Syndrom [9]. Das Tumorwachstum ist im Frühstadium lokal in einer einzelnen Lymphknotenregion begrenzt oder in einem eingegrenzten Bereich außerhalb des lymphatischen Systems. Extralymphatische Befälle mehrerer Organe treten in späteren Stadien auf.

Zur Inzidenz des PMBCL liegen wenige Daten vor. So wurde die jährliche Inzidenz basierend auf Daten einer amerikanischen Datenbank auf ca. 0,4 pro eine Million geschätzt, während die meisten Neuerkrankungen im Alter zwischen 30 und 39 auftraten [24,26]. Die EMA schätzt die Prävalenz in Europa auf ca. 0,3 bis 0,5 Fälle pro 10.000 Einwohner [8,9,28]. Frauen erkranken häufiger als Männer [26] und es wurden Fälle von PMBCL bei Kindern und Jugendlichen berichtet [8].

Nach der WHO-Klassifikation der malignen Lymphome aus dem Jahr 2016 gilt das PMBCL als separate Lymphom-Entität [37]. Die klinischen und molekularen Charakteristika unterscheiden sich von anderen Subtypen des DLBCL und ähneln dem nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphom [8]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 85 % [26].

Die Standardtherapie bei B-Zell-Lymphomen, zu denen das PMBCL zählt, besteht in der Erstlinie aus der Kombinationstherapie R-CHOP (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Prednison mit Rituximab). In der Zweitlinientherapie erfolgt meist eine Salvage-Chemotherapie mit dem Ziel einer autologen Stammzelltransplantation [35]. Für Patienten, welche für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, gibt es keine weitere Standardtherapie [35]. Patienten, die auf die primäre Therapie nicht ansprechen oder mit einem Rezidiv nach zwei oder mehr Therapielinien, haben trotz weiterer Chemotherapien eine schlechte Prognose [8,12]. Mögliche Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation stellen ein anderes Salvage-Chemotherapie-Regime, eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation oder „best supportive care“ dar [35]. Durch die anfangs lokale Begrenztheit des Lymphoms wird auch der Einsatz der Strahlentherapie diskutiert [26].

Die wichtigsten prognostischen Faktoren für das PMBCL werden im Internationalen Prognostischen Index (IPI) zusammengefasst [27] und entsprechen dem der DLBCL (siehe oben).

Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) gehört zu den CAR-T-Zell-Therapien, welche den Gentherapien zugeordnet werden. Im Rahmen der Therapie werden dem Patienten zunächst T-Zellen entnommen. Diese Zellen werden im Labor genetisch so verändert, dass sie einen gegen CD-19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. CD-19 ist ein Oberflächenantigen, welches spezifisch von B-Lymphozyten exprimiert wird. Die so veränderten Zellen werden ex vivo vermehrt und anschließend dem Patienten über eine einmalige Infusion verabreicht. Erkennen die CAR-T-Zellen einen CD-19 exprimierenden B-Lymphozyten (z. B. eine B-Lymphozyten Tumorzelle), so wird in der T-Zelle eine Signalkaskade aktiviert, welche die Apoptose und Eliminierung des B-Lymphozyten nach sich zieht.

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgenden Indikationen eingeschlossen:

- Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
- Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Beide Anwendungsgebiete (DLBCL und PMBCL) werden in dieser Nutzenbewertung dargestellt. Die Nutzenbewertung bezieht sich überwiegend auf eine pivotale Studie, die Studienteilnehmer mit DLBCL und PMBCL einschließt. Die Aussagen zu den einzelnen Anwendungsgebieten werden jeweils getrennt dargestellt. Angaben, die sich auf generelle Hintergrundinformationen oder die pivotale Studie beziehen, werden nur einmalig für beide Anwendungsgebiete dargestellt.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotaler Studie gemäß EPAR

- KTE-C19-101 (ZUMA-1): A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) [17]
- Historische Kontrolle zur pivotalen Studie: SCHOLAR-1: Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study [16]

Supportive Studien gemäß EPAR

- NCI 09-C-0082: Assessment of the Safety and Feasibility of Administering T cells Expressing an anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor to Patients with B-cell Lymphoma

Die supportive Studie NCI 09-C-0082 ist eine offene, einarmige Phase-I-Dosisfindungsstudie, die die Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel nach Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion) untersucht hat. Hauptuntersuchungsziel war dabei die Sicherheit und die Durchführbarkeit. Während der Studie wurde der Herstellungsprozess der CAR-T-Zellen variiert, damit der Prozess optimiert wird. Außerdem wurden verschiedene Dosierungen der Vorbehandlung (Chemotherapie) verwendet. Von den 43 eingeschlossenen Studienteilnehmern bekamen 2 Studienteilnehmer die identische Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel und der Vortherapie (Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin), wie in der Fachinformation [20] empfohlen wird. Bei allen anderen Studienteilnehmern wurde eine andere Dosierung verwendet (vor allem die Vortherapie unterschied sich). Die Studie NCI 09-C-0082 wird für die vorliegende Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht berücksichtigt.

Die retrospektive Studie SCHOLAR-1 wurde zum historischen Vergleich für die einarmige pivotale Studie ZUMA-1 herangezogen. Dieser historische Vergleich ist mit relevanten Unsicherheiten behaftet, sodass dieser als nicht valide eingestuft wird und in der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt werden kann (siehe dazu 2.3).

2.3 Liste der eingereichten bzw. verwendeten Quellen

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reichte mit dem Herstellerdossier folgende Quellen ein:

- Studienunterlagen zu der durch den pU durchgeführten Studie:
 - KTE-C19-101 (ZUMA-1) [19]
 - Herstellerdossier zu Axicabtagen-Ciloleucel [15]
- Weitere Studien und Protokolle:
 - Protokoll zu Studie KTE-C19-106 (ZUMA-6): A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination with Atezolizumab in Subjects with Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)
 - Protokoll zu Studie KTE-C19-107 (ZUMA-7): A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma
 - Dosisfindungsstudie NCI 09-C-0082: Assessment of the Safety and Feasibility of Administering T cells Expressing an anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor to Patients with B-cell Lymphoma
 - Originalpublikation zur Studie ZUMA-1: Neelapu et al., 2017 [29]
- Studien zum historischen Vergleich:
 - SCHOLAR-1: Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study [7]
 - 15 Studien, die bei einer systematischen Literaturrecherche identifiziert und meta-analytisch als historischer Vergleich zusammengefasst wurden (siehe Modul 4): Aurer et al., 2002 [2], Eyre et al., 2016 [10], Olivieri et al., 2005 [30], Pan et al., 2002 [31], Pettengell et al., 2012 [32], Wilder et al., 2001 [40], Armand et al., 2008 [1], Avivi et al., 2014 [3], Bacher et al., 2012 [4], Fenske et al., 2016 [11], Ghobadi et al., 2015 [13], Heinzelmann et al., 2018 [14], Lazarus et al., 2010 [22], Rigacci et al., 2012 [34], van Kampen et al., 2011 [38]

Ergänzend wurden zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Axicabtagen-Ciloleucel folgende Studien und Daten herangezogen:

- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Publikation Locke et al., 2019 [25]
- Studienregistereintrag der Studie ZUMA-1 [21]

Umgang mit Studienprotokollen

Für die beiden Studien KTE-C19-106 (ZUMA-6) und KTE-C19-107 (ZUMA-7) lagen nur Studienprotokolle vor. Beide Studien laufen noch. Bisher liegen keine Ergebnisse vor. ZUMA-6 ist eine einarmige Phase-I- und Phase-II-Studie, bei der Axicabtagen-Ciloleucel in Kombination mit

Atezolizumab untersucht wird. ZUMA-7 ist ein offenes, multizentrisches RCT, bei der Axicabtagen-Ciloleucel als Zweitlinientherapie (nach Erstlinientherapie mit Rituximab) mit einer Standardtherapie verglichen wird. Dieses geplante RCT entspricht damit nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Die beiden Studienprotokolle werden für die vorliegende Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht berücksichtigt.

Umgang mit dem historischen Vergleich SCHOLAR-1

Die Studie SCHOLAR-1 wurde zum historischen Vergleich für die einarmige pivotale Studie ZUMA-1 herangezogen. SCHOLAR-1 ist eine retrospektive Studie, bei der Patienten-Daten von 4 einzelnen Studien zusammengefasst wurden: MD Anderson Cancer Center (MDACC), Mayo Clinic and University of Iowa (MC/IA) Specialized Program of Research Excellence (SPORE), der randomisierten Phase-III-Studie LY.12 der National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) sowie der Phase-III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC) [N = 861]. In die SCHOLAR-1-Studie wurden Patienten mit DLBCL eingeschlossen, welche refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren. Eine refraktäre Erkrankung lag dann vor, wenn eine der folgenden Definitionen erfüllt war: progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) als bestes Ansprechen auf jegliche Chemotherapie-Linie, stabile Erkrankung (stable disease, SD) als bestes Ansprechen auf ≥ 4 Zyklen der Erstlinien-Therapie oder auf 2 Zyklen einer späteren Therapielinie oder Rezidiv innerhalb von ≤ 12 Monaten nach autologer Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplantation, ASCT). Patienten mussten zuvor mindestens eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper (Ausnahme: CD20-negative Erkrankung) und eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben. Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie einer Diagnose vor dem Jahr 2000 wurden ausgeschlossen (N = 636). Patienten mit rezidiviertem DLBCL ohne Stammzelltransplantation oder einer ASCT ≥ 12 Monate waren nicht Bestandteil der Studienpopulation, sind aber Bestandteil des Anwendungsgebietes von Axicabtagen-Ciloleucel. Gemäß der Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel wurden von den 636 Patienten insgesamt 180 Patienten (28 %) von der Analysepopulation ausgeschlossen, da die Patienten nicht das vorliegende AWG erfüllten (Ausschluss der primär refraktären Patienten). Durch den notwendigen Ausschluss der primär refraktären Patienten wurden zum historischen Vergleich 456 Patienten aus der SCHOLAR-1-Studie herangezogen. Patienten mit rezidiviertem DLBCL ohne Stammzelltransplantation waren nicht Bestandteil der Studienpopulation der Studie SCHOLAR-1, sind aber Bestandteil des Anwendungsgebietes von Axicabtagen-Ciloleucel. Die Population der Studie SCHOLAR-1 umfasst zudem, abweichend von der zugelassenen Indikation von Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1), primär refraktäre Patienten. Diese wurden allerdings für den historischen Vergleich in einem weiteren Auswahlprozess aus der SCHOLAR-1-Studie ausgeschlossen. Für den historischen Vergleich standen somit 456 Patienten aus der Studie SCHOLAR-1 zur Verfügung.

Bei näherer Betrachtung der zwei Studienpopulationen (ZUMA-1 [mITT: n = 101] und SCHOLAR-1 [n = 456]) zeigen sich Hinweise auf mögliche Unterschiede: So liegt beispielsweise der Anteil an Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 in der SCHOLAR-1-Studie bei 70 %, während er in der ZUMA-1-Studie bei 100 % liegt. Einen ECOG-Status von 2–4 wiesen 11,4 % der Patienten in der SCHOLAR-1-Studie auf, während für 18,6 % der Patienten kein ECOG-PS vorlag. Darüber hinaus liegt der Anteil an Patienten mit einem IPI ≥ 3 bei 31,1 %, während er in der ZUMA-1-Studie bei 48 % liegt. Zudem sind für 25 % der Patienten in der Studie SCHOLAR-1 keine Angaben zum IPI-Status vorhanden.

Das Ansprechen der Therapie (ORR) wurde in der Studie SCHOLAR-1 in den zwei Phase-III-Studien mittels IWG-Kriterien von 1999 [5] erhoben, während die Bewertung in den zwei retrospektiven Beobachtungsstudien durch den Prüfarzt erfolgte. Kriterien für diese Bewertung liegen nicht vor. In der SCHOLAR-1-Studie wird das Ansprechen mit Hilfe der IWG-Kriterien 2007 beurteilt. Die IWG-Kriterien von 1999 sehen als Behandlungsergebnis die Kategorien vollständiges Ansprechen (complete remission, CR), „unbestätigtes“ vollständiges Ansprechen (komplette Remission mit residuellen Auffälligkeiten, complete remission unconfirmed/uncertain, CRu), partielles Ansprechen (partial remission, PR), stabile Erkrankung (stable disease, SD) und progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) vor. Die aktualisierten Kriterien von 2007 [6] weichen hiervon ab, indem sie die Kategorie unbestätigtes vollständiges Ansprechen anhand des Ergebnisses der FDG-PET bei Lymphomen mit gesteigerter Glukoseaufnahme entweder der Kategorie vollständiges (PET negativ) oder der Kategorie partielles Ansprechen (PET positiv) zuordnen.

Für den historischen Vergleich mit der mITT-Population der ZUMA-1-Studie (N = 101) wurden Analysesets für die SCHOLAR-1-Studie im Technical Report festgelegt. Diese Fallzahlen unterscheiden sich zu den berichteten Fallzahlen im Nutzendossier Modul 4. So umfasst bspw. das Analyseset für das Gesamtüberleben der Studie SCHOLAR-1 gemäß Technical Addendum eine Teilmenge des SCHOLAR-1-evaluable Analysesets (N = 636), die einen berichteten Überlebensstatus und ein Datum nach Erhalt der Salvagetherapie zur Behandlung von refraktären Erkrankungen haben. Das sind differenziert nach Refraktionsstatus 603 Patienten (first) bzw. 497 Patienten (last). Im Nutzendossier Modul 4 wird für das Gesamtüberleben eine Fallzahl von 424 angegeben. Es bleibt unklar, wie diese Vergleichspopulation identifiziert/ermittelt wurde. Darüber hinaus wurde für die vergleichende Analyse ein Propensity Score Matching geplant, auch hier bleibt unklar, wie die Fallzahl von 397 Patienten in der Studie SCHOLAR-1 für das Gesamtüberleben ermittelt wurde. Zudem finden sich für die genannten Analysesets bzw. Fallzahlen keine Angaben zur Baselinecharakteristik. Aufgrund der genannten Limitationen wird der historische Vergleich mit der SCHOLAR-1-Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 3.2).

Umgang mit dem historischen Vergleich der 15 Studien aus einer systematischen Literaturrecherche

Für den Vergleich der Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel mit historischen Kontrollen wurde vom pU eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei wurden 15 Publikationen [1,2,3,4,10,11,13,14,22,30,31,32,34,38,40] als weitere historische Vergleichspopulationen für die Studie ZUMA-1 identifiziert. Die vom pU herangezogene historische Vergleichspopulation aus den 15 Publikationen wird nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Gegenüberstellung der Wirksamkeitsergebnisse erfolgte für die ZUMA-1 und die 15 identifizierten Studien im Modul 4 mittels meta-analytischem Modell für zufällige und feste Effekte. Die Ergebnisdarstellung für den Vergleich erfolgte für die mITT-Population der ZUMA-1-Studie (n = 101). Eine differenzierte Betrachtung nach Lymphom-Entität (DLBCL und PMBCL) erfolgte nicht. Insgesamt enthielten 10 Publikationen 1-Jahres-Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben, 9 Publikationen 1-Jahres-Daten für den Endpunkt progressionsfreies Überleben und 6 Publikationen 1-Jahres-Daten für den Endpunkt objektive Ansprechrates. Daten zum Gesamtüberleben und/oder progressionsfreiem Überleben nach 2 oder mehr Jahren werden nach Angaben im Modul 4 für einen historischen Vergleich derzeit nicht verwendet, da diese Daten aus der Studie des zu bewertenden Arzneimittels (ZUMA-1) bisher nicht vorliegen. Die vorgeschlagenen Vergleichspopulationen (Aurer et al., 2002

[2], Eyre et al., 2016 [10], Olivieri et al., 2005 [30], Pan et al., 2002 [31], Pettengell et al., 2012 [32], Wilder et al., 2001 [40], Armand et al., 2008 [1], Avivi et al., 2014 [3], Bacher et al., 2012 [4], Fenske et al., 2016 [11], Ghobadi et al., 2015 [13], Heinzelmann et al., 2018 [14], Lazarus et al., 2010 [22], Rigacci et al., 2012 [34] und van Kampen et al., 2011 [38]) umfassen zum Teil nur Teilpopulationen aus den identifizierten Studien, für die jedoch keine Angaben zu Patientencharakteristika vorliegen, sodass eine Beurteilung der Vergleichbarkeit mit den Patienten der ZUMA-1-Studie nicht möglich ist. So fehlen u. a. Angaben zu relevanten prognostischen Faktoren, wie bspw. IPI und Erkrankungsstadium. In den Studien, in denen die Gesamtpopulation für den Vergleich herangezogen wird, finden sich hinreichend große Unterschiede zwischen den vorgelegten Studien- und Vergleichspopulationen, sodass keine validen Aussagen aus dem Vergleich dieser Populationen ableitbar sind (weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 3.2).

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Axicabtagen-Ciloleucel basieren auf der Zulassungsstudie KTE-C19-101 (ZUMA-1). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1 und 3 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ZUMA-1

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Art der Studie Die pivotale Studie ZUMA-1 ist eine prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem DLBCL (inklusive Subtyp TFL) und PMBCL untersucht.</p> <p>Definition refraktäre Erkrankung Eine refraktäre Erkrankung wurde als progrediente Erkrankung (PD) oder stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen in der ersten sowie letzten Therapielinie oder als Fortschreiten der Erkrankung ≤ 12 Monate nach einer erfolgten autologen Stammzelltransplantation (ASCT) definiert. Patienten mussten zuvor mindestens eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper (in der Regel Rituximab) und eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben. Alle Patienten wiesen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf.</p> <p>Studiendesign Die Studie ZUMA-1 ist in zwei separate Phasen aufgeteilt. In <i>Phase I</i> sollten zwischen 6–24 Studienteilnehmer mit DLBCL (inklusive Subtyp TFL) und PMBCL untersucht werden. Ein internes Gutachter-Team („safety review team“, SRT) des pU prüft die Sicherheitsdaten und empfiehlt anschließend das weitere Vorgehen für Phase II. Für den Fall, dass die initiale Chemotherapie-Dosierung als sicher bewertet wird, kann eine höhere Dosierung untersucht werden. Für den Fall, dass die initiale Chemotherapie-Dosierung nicht als sicher bewertet wird, können niedrigere Dosierungen der Chemotherapie und/oder von Axicabtagen-Ciloleucel untersucht werden. <i>Phase II</i> ist in drei separate Kohorten unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Patienten mit refraktärem DLBCL (ca. 72 Studienteilnehmer geplant) • Kohorte 2: Patienten mit refraktärem PMBCL und TFL (ca. 20 Studienteilnehmer geplant)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 3 (es wurden keine Ergebnisse vom pU vorgelegt): Patienten mit Rezidiv oder refraktärem DLBCL, PMBCL oder TFL, die nicht geeignet sind für eine Stammzelltransplantation (bis zu 50 Studienteilnehmer geplant). <p>Der vorliegende Studienbericht der Studie ZUMA-1 bezieht sich auf beide Phasen, wobei bei Phase II nur die Kohorten 1 und 2 berichtet werden. Für Kohorte 3 wurden vom pU keine Daten vorgelegt. Laut Studienregistereintrag [21] sind zusätzlich noch zwei weitere Kohorten (Kohorte 4 und Kohorte 5) zur Langzeitsicherheit geplant. Genauere Informationen zu den beiden Kohorten sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.</p> <p>Alle Patienten, die eine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten, wurden für die Beobachtung und das Management von unerwünschten Ereignissen für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Die nachfolgenden Studienvisiten fanden in Woche 2 (\pm 2 Tage), Woche 4 (\pm 3 Tage), in Monat 2 (\pm 1 Woche) sowie in Monat 3 (\pm 1 Woche) statt. Darüber hinaus erfolgt ein langfristiges Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens. Die Visiten sind anfangs alle 3 Monate bis zu Monat 18, dann alle 6 Monate bis zu 5 Jahre und schließlich jährlich für maximal 15 Jahre geplant (für weitere Details zum Studienverlauf siehe Text unter der Tabelle).</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Arten eines histologisch bestätigten aggressiven B-Zell Non-Hodgkin-Lymphoms, definiert nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008, wurden eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) nicht näher bezeichnet; T-Zell/histiozytenreiches DLBCL; DLBCL bei chronischer Entzündung; Epstein-Barr-Virus-positives DLBCL des älteren Menschen ○ Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL) ○ Transformiertes follikuläres Lymphom (TFL) • Chemotherapie-refraktäre Erkrankung, definiert als eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein Ansprechen der Erstlinienchemotherapie: kein Ansprechen wurde definiert als PD als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie oder SD als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinienchemotherapie (z. B. mit R-CHOP) mit einer SD-Dauer von nicht mehr als 6 Monaten nach der letzten Dosis Chemotherapie; Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie nicht vertragen haben, werden ausgeschlossen ○ Kein Ansprechen der zweiten oder weiteren Therapielinien: kein Ansprechen wurde definiert als PD als bestes Ansprechen auf die letzte Therapie oder SD als bestes Ansprechen nach mindestens 2 Zyklen der letzten Therapielinie mit SD-Dauer nicht mehr als 6 Monate nach der letzten Dosis ○ Refraktär nach autologer Stammzelltransplantation: Refraktär war definiert als Auftreten der Krankheitsprogression oder eines Rezidivs \leq 12 Monate nach ASCT (bei rezidivierten Patienten ist das Vorliegen von durch Biopsie bestätigtem Wiederauftreten obligatorisch) oder als kein Ansprechen oder Auftreten eines Rezidivs nach der letzten Therapielinie einer Salvage-Therapie (falls eine Salvage-Therapie nach einer ASCT gegeben wurde) • Studienteilnehmer mussten eine Vortherapie erhalten haben, einschließlich einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper sowie einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen; Studienteilnehmer mit TFL mussten eine Vortherapie erhalten haben, die auf das follikuläre Lymphom abgezielt hat und anschließend eine Chemotherapie-refraktäre Erkrankung mit einer Transformation zum DLBCL aufweisen

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung (nachgewiesen an min. einer Läsion) nach den „revised IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)“ • MRT-Befund des Gehirns, der keinen Befall oder Verdacht eines Befalls des zentralen Nervensystems (ZNS) zeigt • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 • Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1000/\mu\text{l}$ • Absolute Lymphozytenanzahl (ALC) $\geq 100/\mu\text{l}$ • Thrombozytenzahl (platelet count) $\geq 75.000/\mu\text{l}$ • Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren, Leber, Lunge und Herz (Details zur Definition der adäquaten Funktion wurden entsprechend im Studienprotokoll festgelegt) <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer Malignität außer nicht-melanozytärer Hautkrebs, Carcinoma in situ oder follikuläres Lymphom, es sei denn, die vergangenen 3 Jahre waren krankheitsfrei • ASCT innerhalb von 6 Wochen vor der geplanten Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel • Vorgeschichte einer allogenen Stammzelltransplantation • Vorangegangene zielgerichtete Therapie gegen CD19 mit Ausnahme von Patienten, die in dieser Studie Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und für eine erneute Behandlung infrage kommen (eine erneute Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel war erlaubt) • Vorangegangene Therapie mit einem chimären Antigen-Rezeptor (CAR) oder einer anderen genetisch modifizierten T-Zell-Therapie • Vorliegen einer Infektion (bakterielle, virale oder Pilzinfektion), die unkontrolliert ist oder intravenöse Antibiotika-Behandlung benötigt • Vorgeschichte oder Vorliegen einer Störung des ZNS wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Erkrankungen des Kleinhirns oder jegliche Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS • (Potentielle) Studienteilnehmer mit einer kardialen arteriellen oder einer kardialen ventrikulären Lymphom-Beteiligung • Vorgeschichte mit einem Herzinfarkt, einer Herz-Angioplastie oder einem Herz-Stent, einer instabilen Angina oder anderen bedeutsamen Herzerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor dem potentiellen Studieneinschluss • Auftreten einer Thrombose in tiefen Venen oder einer Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor dem potentiellen Studieneinschluss
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Vorbereitung der Intervention</p> <p>Alle Studienteilnehmer bekamen als Vorbereitung auf die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel eine Leukapherese (zur Gewinnung der Leukozyten, die für die individuelle Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel dienen). Die Zeit (Median) von der Leukapherese bis zur Infusion des Medikamentes lag bei 23 Tagen (Spanne: 15 bis 72 Tage). Darüber hinaus wurden die Studienteilnehmer mit einer konditionierenden Chemotherapie zur Lymphodepletion vorbehandelt. Die Chemotherapie bestand aus 500 mg/m^2 i.v. Cyclophosphamid und 30 mg/m^2 i.v. Fludarabin. Die Konditionierungsphase wurde an Tag -5, -4 und -3 verabreicht. Andere Anti-Lymphom-Therapien waren während der Vorbereitung nicht vorgesehen (siehe Tabelle 3).</p>

Charakteristikum	Beschreibung																									
	<p>Dosierung Die Dosierung für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel betrug als Zieldosis 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht in ca. 68 ml ($\pm 20\%$; $1,6 \times 10^6$ bis $2,4 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht). Die Minimaldosis betrug 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht, während die Maximaldosis 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen betrug (für alle Studienteilnehmer, die mehr als 100 kg wiegen).</p> <p>Anzahl Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL in der Studienpopulation In Phase I galt ein Studienteilnehmer als eingeschlossen, wenn die Einverständniserklärung unterzeichnet war und die Studieneignung erfüllt war. In Phase II galt ein Studienteilnehmer als eingeschlossen, wenn neben der unterzeichneten Einverständniserklärung und der erfüllten Studieneignung auch die Leukapherese begonnen wurde.</p> <table border="1" data-bbox="416 786 1385 1021"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 786 815 831">Studienpopulation¹</th> <th data-bbox="815 786 951 831">Phase I N (%)</th> <th colspan="3" data-bbox="951 786 1385 831">Phase II</th> </tr> <tr> <td data-bbox="416 831 815 898"></td> <td data-bbox="815 831 951 898"></td> <th data-bbox="951 831 1098 898">Kohorte 1 N (%)</th> <th data-bbox="1098 831 1257 898">Kohorte 2 N (%)</th> <th data-bbox="1257 831 1385 898">Gesamt N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 898 815 943">Studienteilnehmer mit DLBCL</td> <td data-bbox="815 898 951 943">8 (100)</td> <td data-bbox="951 898 1098 943">81 (100)</td> <td data-bbox="1098 898 1257 943">0</td> <td data-bbox="1257 898 1385 943">81 (73)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 943 815 987">Studienteilnehmer mit TFL</td> <td data-bbox="815 943 951 987">0</td> <td data-bbox="951 943 1098 987">0</td> <td data-bbox="1098 943 1257 987">21 (70)</td> <td data-bbox="1257 943 1385 987">21 (19)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 987 815 1021">Studienteilnehmer mit PMBCL</td> <td data-bbox="815 987 951 1021">0</td> <td data-bbox="951 987 1098 1021">0</td> <td data-bbox="1098 987 1257 1021">9 (30)</td> <td data-bbox="1257 987 1385 1021">9 (8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Angaben beziehen sich auf alle eingeschlossenen Studienteilnehmer. Die hier angegebene Diagnostik bezieht sich auf die Diagnose des Prüfarztes.</p>	Studienpopulation ¹	Phase I N (%)	Phase II					Kohorte 1 N (%)	Kohorte 2 N (%)	Gesamt N (%)	Studienteilnehmer mit DLBCL	8 (100)	81 (100)	0	81 (73)	Studienteilnehmer mit TFL	0	0	21 (70)	21 (19)	Studienteilnehmer mit PMBCL	0	0	9 (30)	9 (8)
Studienpopulation ¹	Phase I N (%)	Phase II																								
		Kohorte 1 N (%)	Kohorte 2 N (%)	Gesamt N (%)																						
Studienteilnehmer mit DLBCL	8 (100)	81 (100)	0	81 (73)																						
Studienteilnehmer mit TFL	0	0	21 (70)	21 (19)																						
Studienteilnehmer mit PMBCL	0	0	9 (30)	9 (8)																						
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde in 24 Studienzentren (23 in den USA und 1 in Israel) durchgeführt.</p> <p>Studiendauer Der erste Studienteilnehmer (Studienbeginn) wurde am 21.04.2015 eingeschlossen. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckt sich bis zu 15 Jahre nach Studienbeginn. Für die Studie ZUMA-1 liegen verschiedene Datenschnitte vor (siehe auch Kapitel 2.5.4):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interimsanalyse 1 (für Phase II, Kohorte 1): Erste Analyse in Phase II nach 20 Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 3 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde (futility analysis) 2. Interimsanalyse 2 (für Phase II, Kohorte 1): Erste Analyse in Phase II nach 50 Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 3 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde 3. Primäranalyse für Phase II (Datenschnitt 27.01.2017): Die Primäranalyse wurde durchgeführt, wenn die geplanten Studienteilnehmer in beiden Kohorten erreicht wurden. <ul style="list-style-type: none"> o Kohorte 1: Erste Analyse in Phase II nach 72 Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 6 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde o Kohorte 2: Erste Analyse in Phase II nach 20 Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht 																									

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 6 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde</p> <p>4. Updateanalyse für Phase II (Datenschnitt 11.08.2017): Diese Analyse wurde als Addendum an den Studienbericht für die Primäranalyse angehängt (war nicht a priori geplant). In diese Analyse wurden alle Studienteilnehmer der Kohorten 1 und 2 eingeschlossen, die mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 12 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde.</p> <p>Die Studie ist noch laufend und für Kohorte 3 konnten aus den Unterlagen des pU keine Daten zu Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten entnommen werden. Der EMA lagen allerdings bereits Daten (eine Interimsanalyse) der Kohorte 3 vor [8]. Demnach erhielten bereits 34 Studienteilnehmer eine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, davon waren 7 Studienteilnehmer an TFL erkrankt und 6 Studienteilnehmer an PMBCL. Geplantes Studienende ist laut Studienregistereintrag Oktober 2034 [21]. In den Studienunterlagen des pU wurde nicht aufbereitet, wann bei jedem Datenschnitt die erste Visite des letzten Studienteilnehmers stattgefunden hat, wann die Infusionen für den ersten und letzten Studienteilnehmer jedes Datenschnitts stattgefunden haben und wie genau der Verlauf der Studienteilnehmer war (wie viele Studienteilnehmer befanden sich zu welchem Datenschnitt in welcher Phase, wie viele schieden vorher aus und aus welchen Gründen).</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll (Version 1.0, Amendment #5) und statistischem Analyseplan (Version 2.0)	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase I: Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, definiert als dosislimitierende Toxizität (DLT) • Phase II: Objektive Ansprechrate (ORR, zusammengesetzt aus vollständigem Ansprechen (CR) und partiellem Ansprechen (PR)) nach Beurteilung des Prüfarztes <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase I: Objektive Ansprechrate (ORR, zusammengesetzt aus vollständigem Ansprechen (CR) und partiellem Ansprechen (PR)) nach Beurteilung des Prüfarztes • Phase II: Objektive Ansprechrate nach Beurteilung eines „Independent Radiology Review Committee (IRRC)“ (für Phase II) • Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) nach Beurteilung des Prüfarztes • Bestes Ansprechen nach Beurteilung des Prüfarztes • Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) nach Beurteilung des Prüfarztes • DOR und bestes Ansprechen nach Beurteilung durch den zentralen Begutachter • Gesamtüberleben (overall survival, OS) • Auftreten unerwünschter Ereignisse • Inzidenz und Persistenz von Antikörpern gegen Axicabtagen-Ciloleucel und Antikörpern gegen Fremdbestandteile des Produkts • Konzentrationen und Persistenz von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut • Spiegel und Persistenz von Zytokinen in Serumproben • Auftreten signifikanter Laborabweichungen • Patientenanteil mit einem positiven „replication competent retrovirus“ (RCR)-Test im Blut

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Die Erfassung der Sicherheit umfasste Tests zu klinischen Laborparametern, körperliche Untersuchungen mit Vitalparametern und Sauerstoffsättigung, unerwünschte Ereignisse, neurologische Beurteilung und Testungen auf „replication-competent retrovirus (RCR)“ und Antikörper gegen Axicabtagen-Ciloleucel oder bovines Serumalbumin. Einige der genannten Sicherheitsendpunkte sind vom pU auch als sekundäre Endpunkte gelistet.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate nach Beurteilung des Prüfarztes bei Studienteilnehmern, die erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben • Objektive Ansprechrate nach Beurteilung durch den zentralen Begutachter (IRRC) bei Studienteilnehmern, die erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben • Veränderung der Tumor-Last (gegenüber der Baseline-Messung) nach Beurteilung des Prüfarztes • Veränderung der Tumor-Last (gegenüber der Baseline-Messung) nach Beurteilung durch den zentralen Begutachter (IRRC) • Auftreten von autologer und allogener Stammzelltransplantation nach Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel • Auftreten und Typ der konsekutiven Anti-Krebs-Therapie • Auftreten von Begleitmedikation, die für die Therapie des Zytokin-Freisetzungssyndroms (cytokine release syndrome, CRS) und der neurologischen Ereignisse (Neurotoxizität) angewendet werden • Spiegel der verschiedenen Lymphozyten im Blut
<p>Subgruppenanalysen</p>	<p>Laut statistischem Analyseplan (Version 2.0 vom 28. August 2016) wurden diverse Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte geplant. Für folgende Merkmale wurden Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-Performance-Status • Alter zu Baseline • Lymphom-Entität (DLBCL, TFL, PMBCL) • Therapielinie (primär refraktär, refraktär nach Zweitlinientherapie, refraktär nach mehr als 2 Therapielinien, refraktär nach ASCT) • Tumor-Expression von CD-19 vor der Therapie • Krankheitsstadium (I oder II versus III oder IV) • Krankheitsausprägung beurteilt nach Prüfarzt zum Zeitpunkt des Screenings (basierend auf Auftreten von B-Symptomatik, bulky disease und extranodalem Befall) • IPI-Status zum Zeitpunkt des Screenings • Anzahl der vorangehenden Chemotherapie(n) • Tumor-Last zu Baseline <p>Folgende Variablen wurden für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte geplant (hier nur eine Auswahl dargestellt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-Performance-Status • Alter zu Baseline • Lymphom-Entität (DLBCL, TFL, PMBCL) • Geschlecht • Therapielinie (primär refraktär, refraktär nach Zweitlinientherapie, refraktär nach mehr als 2 Therapielinien, refraktär nach ASCT) • Tumor-Last zu Baseline • Maximale Ausprägung der CAR-T-Zell-Expansion nach der Infusion

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Dosierung der CAR-T-Zellen (Anzahl der CAR-T-Zellen) • Absolute Lymphozytenanzahl zu Baseline • etc. <p>Weiterhin werden noch für weitere explorative Subgruppenanalysen weitere Variablen genannt z. B. DLBCL-Subtyp (GCB-Subtyp versus ABC-Subtyp).</p>

Abkürzungen: ABC: Aktivierter B-Zelltyp; ASCT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CR: vollständiges Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; DLT: dosislimitierende Toxizität; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; GCB: Keimzentrum-B-Zelltyp; IPI: Internationaler Prognostischer Index; IWG: International Working Group; MRT: Magnetresonanztomographie; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: progrediente Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: partielles Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n mit Rituximab; SD: stabile Erkrankung; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: zentrales Nervensystem

Studienverlauf

Der Studienverlauf der Studie ZUMA-1 ist in verschiedene Abschnitte gegliedert (siehe Abbildung 1).

Die Studie begann mit der Unterzeichnung der Einverständnis-Erklärung. Beim anschließenden Screening wurde die Studien-Eignung der Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Dazu gehören u. a. folgende Untersuchungen: Elektrokardiogramm, Echokardiogramm, Kernspintomographie des Gehirns, PET-CT (Nacken, Brust, Bauch und Becken), Knochenmarkspunktion und neurologische Untersuchung (inklusive Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen mittels Mini-Mental-Status-Test).

Wenn ein potentieller Studienteilnehmer geeignet war und keine klinisch relevante Infektion aufwies, wurde die Leukapherese durchgeführt. Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva sollten 7 Tage vor der Leukapherese vermieden werden. Am Tag der geplanten Leukapherese erfolgte nochmals eine Untersuchung, die neben Laborwerten (auch am Tag zuvor möglich) unter anderem auch die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation berücksichtigten. Erst nach Beginn der Leukapherese galt ein Studienteilnehmer als eingeschlossen. Dies galt für Phase II; in Phase I galt ein potentieller Studienteilnehmer als eingeschlossen, wenn er die Einschlusskriterien erfüllte und die Einverständniserklärung unterzeichnet hatte. Bei der anschließenden 12- bis 15-Liter-Leukapherese sollten ca. $5-10 \times 10^9$ einkernige Zellen gewonnen werden, welche anschließend verpackt und an den Hersteller geschickt wurden.

Vor Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel wurde eine konditionierende Chemotherapie (mit Cyclophosphamid und Fludarabin zur Lymphodepletion) als Vortherapie im ambulanten Setting durchgeführt. Die Chemotherapie wurde an Tag -5, -4 und -3 verabreicht. Voraussetzung für die konditionierende Chemotherapie war u. a., dass keine Infektion oder eine kardiale Dysfunktion vorlag.

Nach der konditionierenden Chemotherapie wurden die Studienteilnehmer zur Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Voraussetzung für die Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel war u. a., dass keine Infektion oder eine kardiale Dysfunktion vorlag.

Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva sollten 5 Tage vor der Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel vermieden werden.

Wenn die Voraussetzungen für die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel nicht erfüllt waren, wurde die Verabreichung verschoben, bis die Voraussetzungen erfüllt waren. Falls sich die Verabreichung um mehr als 2 Wochen verschoben hatte, musste die konditionierende Chemotherapie wiederholt werden, es sei denn, der Prüfarzt und der „medical monitor“ des pU stimmten überein, dass die konditionierende Chemotherapie nicht wiederholt werden musste. In allen Fällen einer Verschiebung der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel sollte der „medical monitor“ des pU informiert werden.

Die Hospitalisierung der Studienteilnehmer sollte nach der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel mindestens 7 Tage andauern, und Studienteilnehmer durften in der Regel (der Prüfarzt konnte auch eine Empfehlung geben) im Anschluss erst das Krankenhaus verlassen, wenn alle nicht-hämatologischen Toxizitäten in Bezug auf Axicabtagen-Ciloleucel abgeklungen waren (\leq Grad 1).

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus können die Studienteilnehmer noch ein Zytokin-Freisetzungssyndrom oder neurologische Ereignisse erleiden. Um dies rechtzeitig zu erkennen, sollten Studienteilnehmer und deren Familienmitglieder oder Betreuungspersonen bezüglich folgender Symptome aufgeklärt werden: Fieber, Dyspnoe, Verwirrtheit, Aphasie, Dysphasie, Somnolenz, Enzephalopathie, Ataxie und Tremor. Sollten die Studienteilnehmer diese Symptome entwickeln, so sollten sie sich umgehend beim Studienleiter melden oder ärztliche Hilfe aufsuchen.

Die nachfolgenden Studienvisiten (geplant nach Krankenhausentlassung) fanden erneut im Krankenhaus statt und zwar in folgenden Intervallen nach der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel: Woche 2 (\pm 2 Tage), Woche 4 (\pm 3 Tage), in Monat 2 (\pm 1 Woche) sowie in Monat 3 (\pm 1 Woche). Dabei wurden u. a. folgende Untersuchungen zur Beurteilung des Tumors durchgeführt: PET-CT, ggf. Knochenmarkspunktion, Laborparameter und unerwünschte Ereignisse.

Sollte ein Nicht-Ansprechen (weder ein vollständiges noch ein partielles Ansprechen) während des Post-Treatment-Follow-ups (Woche 2 bis Monat 3) auftreten oder ein Progress vorliegen (zu jedwedem Zeitpunkt während des Post-Treatment-Follow-ups) und ein Studienteilnehmer gleichzeitig nicht für eine erneute Behandlung (retreatment) infrage kommen oder nicht nochmal behandelt werden möchte, so wurde der Studienteilnehmer sofort zu der Studienvisite Monat 3 zugewiesen. Geplant war, ein Ansprechen der Therapie während des Post-Treatment-Follow-ups u. a. mittels PET-CT zu Woche 4 und Monat 3 nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel zu erheben.

Nach der dreimonatigen Nachbeobachtung erfolgte ein langfristiges Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens. Gezielte Sicherheitsendpunkte wurden erfasst. Die Visiten waren anfangs alle 3 Monate bis zu Monat 18, dann alle 6 Monate bis zu 5 Jahre und schließlich jährlich für maximal 15 Jahre geplant. Dabei wurden u. a. folgende Untersuchungen zur Beurteilung des Tumors durchgeführt: Überlebensstatus, PET-CT, Laborparameter und gezielte unerwünschte Ereignisse.

Für den Fall einer Krankheitsprogression wird der Überlebensstatus sowie die Art der folgenden Anti-Lymphom-Therapie erfasst (bis zum Studienende, also maximal 15 Jahre).

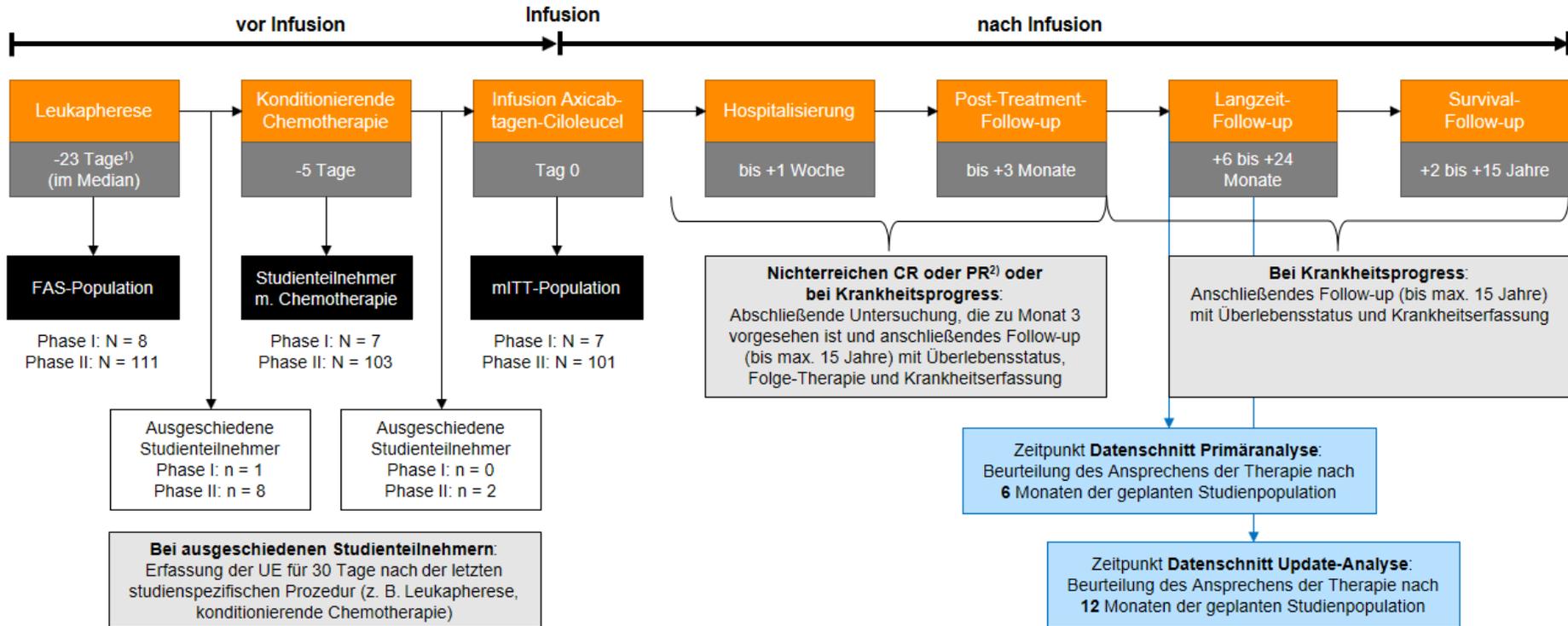
Für alle Studienteilnehmer, die eine Leukapherese erhalten haben, aber nicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, wurden folgende Daten erhoben: Art der folgenden Anti-Lymphom-Therapie, Überlebensstatus, Beurteilung des Krankheitsstatus (erfasst nach „standard care“),

unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikation (bis zu 30 Tage nach der letzten Studienteilnahme nach Protokoll wie z. B. konditionierende Chemotherapie).

Für alle Studienteilnehmer, für die ein vollständiges oder ein partielles Ansprechen vorlag (bei der Untersuchung zum Monat 3), kam unter folgenden Bedingungen eine erneute Behandlung (retreatment) mit Axicabtagen-Ciloleucel infrage: Vorliegen einer Krankheitsprogression nach mehr als 3 Monaten nach der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel, Expression des CD-19-Oberflächenantigens im Tumor (bestätigt durch Biopsie), Erfüllung der Studieneignung (außer des Ausschlusskriteriums der vorangegangenen zielgerichteten Therapie gegen CD19), keine weitere Anti-Lymphom-Therapie, kein Erleiden einer dosislimitierenden Toxizität in Phase I oder einer vergleichbaren Toxizität in Phase II, erlittene Toxizitäten in Bezug auf die konditionierende Chemotherapie (mit Ausnahme der Alopezie) sollten abgeklungen sein (Grad ≤ 1 oder Rückgang zum Baseline-Niveau) und die Studienteilnehmer sollten keine bekannten neutralisierenden Antikörper haben (Ausnahme: falls Studienteilnehmer einen nicht neutralisierenden HAMA (menschlicher Anti-Maus-Antikörper) oder HABA (menschlicher Anti-Rinder-Antikörper) entwickeln, sollten sie erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt werden).

Eine erneute Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel sollte immer in Abstimmung mit dem „medical monitor“ des pU vorgenommen werden. Pro Studienteilnehmer war maximal eine erneute Behandlung möglich.

Studienverlauf und Erhebungszeiträume der Phase II in der ZUMA-1-Studie



¹⁾ Die Leukapherese fand im Median 23 Tage (Spanne: 15 bis 72 Tage) vor der Infusion von Axicabtagene-Ciloleucel statt. Dies ist ein empirischer Wert, da kein festgelegter Zeitraum geplant war. Bei den anderen Angaben zu den Zeiträumen sind die geplanten Angaben dargestellt.

²⁾ Das Ansprechen der Therapie wurde u. a. mittels PET-CT erfasst. Ein PET-CT war in Woche 4 und nach 3 Monaten nach der Infusion von Axicabtagene-Ciloleucel im Post-Treatment-Follow-up geplant.

Abbildung 1: Graphische Darstellung der verschiedenen Abschnitte der Studie ZUMA-1 (in Phase II). Zeitpunkt 0 ist die Infusion von Axicabtagene-Ciloleucel (eigene Abbildung)

Verwendete Datenschnitte

Der pU legt Ergebnisse zu 4 Datenschnitten vor (siehe Tabelle 1). Die ersten beiden Datenschnitte stellen geplante Interimsanalysen dar. Der dritte Datenschnitt vom 27. Januar 2017 stellt die geplante Primäranalyse dar und die Angaben liegen in Form eines Studienberichtes vor. Außerdem liegt eine Updateanalyse vom 11. August 2017 als Addendum für den Studienbericht vor. Dieser Update-Datenschnitt war a priori nicht geplant (laut statistischem Analyseplan). In den Berichten wurden die Daten entweder aufgeschlüsselt für alle Studienteilnehmer zusammen (alle Lymphom-Entitäten) oder separat für jede Kohorte (Kohorte 1: DLBCL, Kohorte 2: TFL und PMBCL) dargestellt. Eine separate Darstellung für die beiden Krankheitsentitäten DLBCL (plus TFL) und PMBCL lag in Form von Subgruppenanalysen für einzelne Endpunkte und eines Addendums zu Modul 4A des Dossiers vor. Die in dem Addendum zu Modul 4A dargestellten Daten beziehen sich auf den Update-Datenschnitt und beschreiben auch die Baseline-Charakteristika der einzelnen Patientengruppen. Die EMA hat bei der Zulassung ebenso beide Datenschnitte vorliegen und hat, wenn möglich, auf die aktuelleren Daten (Updateanalyse) zurückgegriffen [8]. Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenso die Updateanalyse herangezogen, soweit dies möglich war.

In der Publikation von Locke et al. [25] (Online-Publikation vom 2. Dezember 2018) werden die Hauptergebnisse der ZUMA-1-Studie mit einem Fokus auf den unerwünschten Ereignissen berichtet. Dabei wird ein Datenschnitt vom 11. August 2018 verwendet, also nach Beendigung des Langzeit-Follow-ups (24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel). Da für diesen Datenschnitt kein Studienbericht oder ein Addendum des Studienberichts vorliegen, werden diese Daten mit einem längeren Beobachtungszeitraum nicht berücksichtigt.

Änderungen des Studienprotokolls

Das Original-Studienprotokoll vom 26. November 2014 wurde 5 Protokolländerungen unterzogen. Der erste Patient wurde am 21. April 2015 eingeschlossen. Die ersten beiden Protokolländerungen (20. Januar 2015 und 27. Februar 2015) wurden vor dem Einschluss des ersten Studienteilnehmers vorgenommen und sind daher nicht relevant.

Nachdem 8 Studienteilnehmer in Phase I eingeschlossen wurden und von diesen 8 6 Studienteilnehmer auch die Studienmedikation erhalten haben, hat das „safety review team“ die Sicherheitsdaten dieser Studienteilnehmer ausgewertet und entschieden, dass die gewählte Dosierung auch für Phase II übernommen wird. Das Protokoll wurde angepasst (Version 1.0, Amendment #3 vom 27. Oktober 2015). Dabei wurde auch der Zeitpunkt des Studieneinschlusses angepasst (In Phase II war der Zeitpunkt des Einschlusses zum Beginn der Leukapherese).

Weitere Protokolländerungen wurden am 18. April 2016 (Version 1.0, Amendment #4) vorgenommen. Den Unterlagen des pU ist nicht zu entnehmen, wie viele Studienteilnehmer zu diesem Zeitpunkt bereits eingeschlossen wurden. Eine der wesentlichen Änderungen ist, dass zur Bestätigung der Diagnose auch ein PET-CT durchgeführt werden sollte. Da dies vorher nicht im Protokoll vorgesehen war, gibt es anscheinend Studienteilnehmer, bei denen die Diagnose nicht nochmal mit PET-CT abgesichert wurde. Es ist daher davon auszugehen, dass der zentrale Gutachter zur Diagnose-Bestätigung nicht alle Studienteilnehmer gleichermaßen bewerten konnte.

Bei der letzten Protokolländerung am 12. August 2016 (Version 1.0, Amendment #5) wurde u. a. die Kohorte 3 ergänzt. Die Erhebung der Kohorte 3 verfolgte zwei Ziele: Erstens sollte eine

medikamentöse Prophylaxe den Einfluss auf die Rate von unerwünschten Ereignissen zeigen (insbesondere Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologische Ereignisse) und, zweitens, sollte die Veränderung der Lebensqualität (gemessen mit EQ-5D) untersucht werden. In den Unterlagen des pU konnte keine systematische Aufstellung identifiziert werden, wie viele Studienteilnehmer der einzelnen Kohorten zu diesem Zeitpunkt bereits eingeschlossen wurden. Es ist aber davon auszugehen, dass zu diesem Zeitpunkt bereits der letzte Studienteilnehmer der Kohorte 2 eingeschlossen wurde. Wesentliche Änderung zu den letzten 3 Protokollversionen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Protokolländerungen in der Studie ZUMA-1

Version	Wesentliche Änderung
Version 1.0 (Amendment #3) vom 27. Oktober 2015 (nach Erhebung von Phase I)	<ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde mit Beginn der Leukapherese gleichgesetzt. • Definition der Kriterien für „Chemotherapie-refraktäre Erkrankung“ wurde erweitert. • Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie wurden als Ausschlusskriterien hinzugefügt. • Für die Schulung der Früherkennung von Symptomen der unerwünschten Ereignisse Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologische Ereignisse für Studienteilnehmer und Angehörige wurden Instruktionen ergänzt. • Knochenmarkspunktion wurde zur Bestätigung eines vollständigen Ansprechens hinzugefügt.
Version 1.0 (Amendment #4) vom 18. April 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung der Studieneignung durch PET-CT.
Version 1.0 (Amendment #5) vom 12. August 2016	<ul style="list-style-type: none"> • In mehreren Abschnitten des Protokolls wurde Kohorte 3 eingeführt, u. a. wurde die Prophylaxe mit Tocilizumab und Levetiracetam eingefügt. • Im Rahmen der Kohorte 3 wurde die Erfassung der Lebensqualität mit dem Fragebogen EQ-5D eingefügt. • Für die Schulung der Erkennung von Symptomen eines verzögert auftretenden neurologischen Ereignisses für Studienteilnehmer und Angehörige wurden Instruktionen ergänzt.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie ZUMA-1

Intervention
<p>Axicabtagen-Ciloleucel</p> <p>Zur Herstellung des Arzneimittels wurden individuell Leukozyten der Studienteilnehmer mittels Leukapherese gewonnen. Die Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion des Medikamentes lag im Median bei 23 Tagen (Spanne: 15 bis 72 Tage).</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel wird nach der individuellen Herstellung in einer kryokonservierten Verpackung („liquid nitrogen shipper“) geliefert. Das Arzneimittel wird erst kurz vor der Verabreichung aufgetaut.</p> <p>Die Dosierung für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel betrug als Zieldosis 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht in ca. 68 ml ($\pm 20\%$; $1,6 \times 10^6$ bis $2,4 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht). Die Minimaldosis betrug 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht, während die Maximaldosis 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen betrug (für alle Studienteilnehmer, die mehr als 100 kg wiegen).</p>

Intervention

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

Bevor Axicabtagen-Ciloleucel verabreicht werden kann, wird eine konditionierende Chemotherapie im ambulanten Setting gegeben. Die Konditionierungsphase wurde an Tag -5, -4 und -3 verabreicht. Diese Therapie bestand aus folgenden Schritten:

- 500 mg/m² i.v. Cyclophosphamid (vorher Hydratation mit einem Liter 0,9 % NaCl i.v.)
- 30 mg/m² i.v. Fludarabin (im Anschluss zusätzlich Hydratation mit einem Liter 0,9 % NaCl i.v.)
- Zusätzliche Gabe von Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) je nach Studienzentrum.

Prämedikation

Unmittelbar vor der Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel (ca. 1 Stunde) sollten die Studienteilnehmer Paracetamol (650 mg, oral) und Diphenhydramin (12,5 mg i.v.) erhalten.

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Kortikosteroide mit einer Dosis von ≥ 5 mg/Tag Prednison (oder einer vergleichbaren Dosis eines anderen Kortikosteroids) oder andere Immunsuppressiva dürfen 7 Tage vor der Leukapherese und 5 Tage vor der Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht mehr verabreicht werden.
- Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva sollten außerdem 3 Monate nach der Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel vermieden werden, außer wenn diese zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen (Toxizitäten) eingesetzt werden mussten. Dies gilt auch für andere Arzneimittel, die mit der Wirkung von Axicabtagen-Ciloleucel interferieren könnten (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika).
- Jegliche Anti-Lymphom-Therapie, die nicht im Protokoll festgelegt ist. Als Ausnahme gilt der Fall einer Krankheitsprogression nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel.

Erlaubte Begleitmedikation

Zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen wurden im Studienbericht Behandlungspläne je nach Intensität festgelegt. Entsprechend wurden auch Begleitmedikationen bei bestimmten unerwünschten Ereignissen festgehalten, dazu gehörten unter anderem:

- Bei einem Zytokin-Freisetzungssyndrom Grad ≥ 3 sollte die Gabe von Tocilizumab, Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.
- Bei neurologischen Ereignissen sollte die Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Abkürzung: CAR: chimärer Antigenrezeptor

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

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

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie ZUMA-1

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja
Objektive Ansprechrate (ORR) bewertet durch Prüfarzt (primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Nein ¹⁾
Objektive Ansprechrate (ORR) bewertet durch zentralen Gutachter		Ja	Nein ¹⁾
Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch Prüfarzt		Ja	Nein
Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch zentralen Gutachter		Ja	Nein
Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüfarzt		Ja	Nein
Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch zentralen Gutachter		Ja	Nein
Bestes Ansprechen bewertet durch Prüfarzt		Ja	Nein
Bestes Ansprechen bewertet durch zentralen Gutachter		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ²⁾

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Mit dem Nutzendossier zu Axicabtagen-Ciloleucel legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

- **Objektive Ansprechrate (ORR):** ORR ist definiert als das Auftreten eines vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) auf die Therapie zwischen der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel und dem jeweiligen Messzeitpunkt. Alle Studienteilnehmer, die bis zum jeweiligen Messzeitpunkt nicht die Kriterien für ORR erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft. Die Krankheitsbeurteilung erfolgte anhand der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma der International-Working-Group (IWG) nach Cheson et al., 2007 [6]. Der Endpunkt CR ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein vollständiges Ansprechen in Verbindung mit einem spürbaren Verschwinden von Krankheitssymptomen ist grundsätzlich patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung basiert überwiegend auf bildgebenden Verfahren (PET-CT). Für das Vorliegen eines vollständigen Ansprechens

müssen 5 Kriterien erfüllt sein, wovon sich 1 der 5 auf eine spürbare Symptomatik bezieht (vollständige Rückbildung aller Krankheitserscheinungen), die anderen beziehen sich auf bildgebende Parameter. Gemäß Studienbericht wurde zur Bewertung des Krankheitsstatus nach den IWG-Kriterien neben einem PET-CT und ggf. einer Knochenmarksbiopsie auch eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es konnte den Unterlagen des pU jedoch nicht entnommen werden, was bei dieser Untersuchung genau erhoben wurde und wie eine mögliche standardisierte Erhebung der Krankheitssymptome im Rahmen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie vorgenommen wurde. Die Patientenrelevanz für das CR ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar. Ein partielles Ansprechen (PR) ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. In der Gesamtschau wird daher der Endpunkt ORR als nicht patientenrelevant bewertet, wird aber ergänzend dargestellt, da es sich hier um den primären Endpunkt der Studie handelt.

- **Progressionsfreies Überleben (PFS):** Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) ist definiert als die Zeit zwischen der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel und dem Zeitpunkt des Erfassens einer Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. Der Endpunkt stellt somit eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache ist ein Teilaspekt, der in dem Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet ist. Gesamtüberleben wird als patientenrelevant bewertet (siehe Tabelle 5). Ein Krankheitsprogress wird festgestellt bei der Krankheitsbeurteilung, die innerhalb der ersten 24 Monate nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel auf den IWG-Responsekriterien nach Cheson et al., 2007 [6] beruht. Nach diesen IWG-Kriterien für einen Krankheitsprogress werden nur bildgebende Parameter herangezogen, ohne Berücksichtigung der für den Patienten spürbaren Symptomatik (im Gegensatz zu den IWG-Kriterien für ein vollständiges Ansprechen). Dies wird nicht als patientenrelevant erachtet. Insgesamt ist das PFS somit nicht als patientenrelevant zu bewerten und wird in der folgenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.
- **Dauer des Ansprechens (DOR):** Der Endpunkt Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen auf die Therapie (siehe ORR, schließt CR und PR ein) bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund eines Rezidivs oder einer Arzneimittel-assoziierten Toxizität. Dementsprechend wurden für diesen Endpunkt ausschließlich Studienteilnehmer berücksichtigt, die ein CR oder PR aufwiesen. Wenn die Todesursache nicht im Zusammenhang mit der Erkrankung stand, wurde sie als konkurrierendes Ereignis gewertet. Wenn ein Studienteilnehmer ein konkurrierendes Ereignis hatte, wurde die DOR vom Zeitpunkt des ersten ORR bis zum Zeitpunkt des konkurrierenden Ereignisses berechnet. Hinsichtlich der Bewertung der Patientenrelevanz ist zu beachten, dass Rezidive bei kurativen Therapieansätzen in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen können. Rezidive und mögliche Kuration setzten eine krankheitsfreie Zeit voraus. Bei der ZUMA-1-Studie wiesen Studienteilnehmer mit einem CR gemäß der IWG-Kriterien [6] keine definierten klinisch pathologischen Krankheitsparameter auf (vor allem mit bildgebenden Methoden erfasst) und die vollständige Rückbildung jeglicher Krankheitserscheinungen (ein Kriterium, das auf die Symptomatik abzielt, ist nur in CR enthalten, nicht in PR). Unklar ist, wie das für den Patienten spürbare Verschwinden von Krankheitssymptomen operationalisiert wurde. Gemäß Studienbericht wurde zur Bewertung des Krankheitsstatus

nach den IWG-Kriterien neben einem PET-CT und ggf. einer Knochenmarksbiopsie auch eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es konnte den Unterlagen des pU jedoch nicht entnommen werden, was bei dieser Untersuchung genau erhoben wurde und wie eine mögliche standardisierte Erhebung der Krankheitssymptome im Rahmen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie vorgenommen wurde. Es bleibt fraglich, ob über das IWG-Kriterium vollständige Rückbildung jeglicher Krankheitserscheinungen auch die spürbare Symptomatik erfasst wurde. Die Patientenrelevanz für das CR ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar. Darüber hinaus ist hinsichtlich des objektiven Ansprechens anzumerken, dass auch Studienteilnehmer mit einem PR einbezogen wurden. Ein partielles Ansprechen ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. Weiterhin ist es fraglich, ob für die Studienteilnehmer der ZUMA-1-Studie ein kuratives Therapieziel gegeben ist. Es werden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapielinie für einen kurativen Therapieansatz sprechen. Die hier betrachteten Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patienten möglich ist. Weiterhin wird in der vorliegenden Operationalisierung nur der Tod aufgrund eines Rezidivs oder einer Arzneimittel-assoziierten Toxizität als Ereignis berücksichtigt. Dies bildet jedoch nur einen Teil der Gesamtmortalität ab, der auch nicht immer eindeutig von anderen möglichen Todesursachen abgrenzbar ist. Aufgrund dieser Einschränkung und einer fehlenden Berücksichtigung weiterer relevanter Todesursachen wird die Teilkomponente Tod aufgrund eines Rezidivs oder einer Arzneimittel-assoziierten Toxizität als nur teilweise patientenrelevant erachtet. In der Gesamtschau wird der Endpunkt DOR als nicht patientenrelevant bewertet.

- **Bestes Ansprechen:** Der Endpunkt bestes Ansprechen wurde basierend auf der Beurteilung des Ansprechens gemäß der IWG-Kriterien nach Cheson et al., 2007 [6] definiert. Dabei wird differenziert zwischen vollständigem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR), stabiler Erkrankung (SD), progredienter Erkrankung (PD), nicht auswertbar (NE) und nicht erhoben (ND). Ein vollständiges Ansprechen und damit verbunden das für den Patienten spürbare Verschwinden von Krankheitssymptomen ist grundsätzlich patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung basiert überwiegend auf bildgebenden Verfahren (PET-CT) und berücksichtigt die für den Patienten spürbare Symptomatik nur in einem von mehreren Kriterien, die für ein vollständiges Ansprechen erreicht werden müssen. Unklar ist, wie das damit für den Patienten spürbare Verschwinden von Krankheitssymptomen erfasst wurde. Es konnte den Unterlagen des pU nicht entnommen werden, wie eine mögliche standardisierte Erhebung der Krankheitssymptome im Rahmen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie vorgenommen wurde. Die Patientenrelevanz für das CR ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar. Die anderen Klassifikationen des Ansprechens (PR, SD, PD, NE und ND) beruhen auf bildgebenden Verfahren (PET-CT) und berücksichtigen die für den Patienten spürbare Symptomatik nicht. In der Gesamtschau wird der Endpunkt bestes Ansprechen als nicht patientenrelevant bewertet.

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (siehe Tabelle 4) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 5, 6 und 7.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)
Operationalisierung	<p>Laut Studienprotokoll der Studie ZUMA-1 wurde das Gesamtüberleben (overall survival, OS) definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel und dem Tod jeglicher Ursache. Bei Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes schloss den gesamten Studienzeitraum ab Studieneinschluss ein. Nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel wurden alle Studienteilnehmer für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Die nachfolgenden Studienvisiten fanden in Woche 2 (± 2 Tage), Woche 4 (± 3 Tage), in Monat 2 (± 1 Woche) sowie in Monat 3 (± 1 Woche) statt. Die Visiten der langfristigen Nachbeobachtung waren anfangs alle 3 Monate bis zu Monat 18, dann alle 6 Monate bis zu 5 Jahre und schließlich jährlich für maximal 15 Jahre geplant.</p> <p>Laut Studienprotokoll wurden für die langfristige Nachbeobachtungszeit alle eingeschlossenen Studienteilnehmer berücksichtigt (dementsprechend sollten auch alle Studienteilnehmer berücksichtigt werden, die keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten). Eine Erhebung des Überlebensstatus war auch telefonisch möglich.</p> <p>In die Analyse gingen alle Nachuntersuchungszeitpunkte mit ein, auch von Studienteilnehmern, die erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Für die Analyse wurde die Kaplan-Meier-Methodik verwendet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population. Es wurde der Datenschnitt der Update-Analyse herangezogen. Da Todesfälle auch im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben wurden, erfolgte die Darstellung der Todesfälle auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes bei Studienteilnehmern, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden, ist nachvollziehbar beschrieben. Es ist unklar, wie die Erhebung von Todesfällen bei Studienteilnehmern erfolgte, die nicht mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Laut Studienprotokoll sollten diese Teilnehmer in der langfristigen Nachbeobachtung berücksichtigt werden.</p> <p>Die Definition des Endpunktes berücksichtigt nicht die Studienteilnehmer, die eingeschlossen wurden, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten. Damit bildet der Endpunkt nur eine Teilpopulation ab.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes OS bei Patienten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden, ist valide (mITT-Population). Bei Patienten, die jedoch vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel aus der Studie ausgeschieden sind, blieb unklar,</p>

Endpunktkategorie Mortalität	
	<p>wie die Dokumentation von Todesfällen erfolgte. Dementsprechend ist die Validität für diese Studienteilnehmer fraglich.</p> <p>In die Analysen gingen auch Studienteilnehmer ein, die erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Die erneute Infusion könnte die Ergebnisse beeinflussen.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.</p>

Abkürzungen: mITT: modifizierte Intention-to-treat; OS: Gesamtüberleben

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Objektive Ansprechrate (ORR)
Operationalisierung	<p>Der Endpunkt objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR), bewertet durch den Prüfarzt des jeweiligen Studienzentrums der multizentrischen ZUMA-1-Studie, stellt den primären Endpunkt der Studie dar. ORR ist definiert über den Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (complete response, CR) oder partiellem Ansprechen (partial response, PR). Alle Studienteilnehmer, die bis zum jeweiligen Messzeitpunkt nicht die Kriterien für ORR erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft. Die Krankheitsbeurteilung erfolgte anhand der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma der International-Working-Group (IWG) nach Cheson et al., (2007) [6].</p> <p>Neben der Krankheitsbeurteilung durch den Prüfarzt (primärer Endpunkt) wurde die Krankheitsbeurteilung auch durch einen zentralen Gutachter (sekundärer Endpunkt) durchgeführt.</p> <p>Grundlage für die Bewertung der ORR nach den IWG-Kriterien 2007 [6] war ein PET-CT-Scan, eine körperliche Untersuchung und ggf. eine Knochenmarkspunktion.</p> <p>Für ein vollständiges Ansprechen (CR) nach den IWG-Kriterien für ein vollständiges Ansprechen mussten folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschwinden aller Krankheitserscheinungen • FDG-avid (mehrspeichernd) oder PET-positiv vor Therapie (typischerweise bei DLBCL und TFL gegeben; auch bei PMBCL): Tumormasse jeder Größe ist zulässig, solange der PET-Befund negativ ist • Variabel FDG-avid (mehrspeichernd) oder PET-positiv; Regression zu normaler Größe • Läsionen in Milz und Leber sind verschwunden (normale Größe im CT oder nicht mehr fühlbar in der ärztlichen Untersuchung) • Falls eine Infiltration des Knochenmarks bei Baseline vorlag, sollte diese in wiederholter Biopsie (Knochenmarkspunktion) verschwunden sein; wenn Morphologie intermediär, sollte die Immunhistochemie negativ sein. <p>Eine Knochenmarkspunktion wurde bei der Beurteilung nur bei Studienteilnehmern durchgeführt, die schon zu Baseline einen positiven Befund einer Knochenmarkspunktion aufwiesen, oder bei Studienteilnehmern, die Anomalitäten bei peripheren Blutwerten oder bei einem Blutaustich Hinweise auf eine Knochenmarksinfiltration aufwiesen. Zusätzlich konnte eine Lumbalpunktion bei</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Studienteilnehmern durchgeführt werden, die nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel eine Neurotoxizität \geq Grad 2 entwickelten.</p> <p>Für ein partielles Ansprechen (PR) mussten folgende IWG-Kriterien 2007 erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 50 % Abnahme der Summe der Durchmesser (SPD, bezog sich auf den jeweils größten Längs- und Querdurchmesser) der bis zu 6 größten dominanten Knoten oder Tumormassen • Keine Größenzunahme von Knoten, Leber, Milz oder neuen Knoten nachweisbar • Sind mehrere Milz- und Leberknötchen vorhanden, müssen diese in der SPD um \geq 50 % zurückgehen. Bei Einzelknoten muss eine Abnahme des größten Querdurchmessers um $>$ 50 % erfolgen. • Knochenmark ist für die Bestimmung einer PR irrelevant. Wenn der Patient eine anhaltende Knochenmarksbeteiligung hat und anderweitig die Kriterien für CR erfüllt, wird der Patient als PR betrachtet. • FDG-avid (mehrspeichernd) oder PET-positiv vor Therapie (typischerweise bei DLBCL und TFL gegeben; auch bei PMBCL): eine oder mehrere PET-positive Läsionen an vorbekannten Lokalisationen. <p>Für die Bewertung des Endpunktes wird die Inzidenz berechnet und mit einem exakten Binomialtest gegen die angenommene Ansprechrate von 20 % berechnet (siehe 2.5.4). Die Übereinstimmung zwischen ORR mit Bewertung durch den Prüfarzt und mit Bewertung durch einen zentralen Begutachter wurde mittels Konkordanz, Konkordanzrate, einer Kappa-Statistik sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen bewertet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes war an die PET-CT-Bildgebung geknüpft, die zu folgenden Zeitpunkten geplant war (Tag 0 ist Infusion Axicabtagen-Ciloleucel): Woche 4 (\pm 3 Tage), in Monat 3 (\pm 1 Woche), Monat 6 (\pm 1 Monat), Monat 9 (\pm 1 Monat), Monat 12 (\pm 1 Monat), Monat 15 (\pm 1 Monat), Monat 18 (\pm 1 Monat) und Monat 24 (\pm 1 Monat).</p> <p>Laut Studienplan wurde im weiteren Verlauf der langfristigen Nachbeobachtungszeit für den Fall, dass die Krankheit nicht progredient war, der Krankheitsstatus erhoben „per institutional standard care“. Die Erhebungszeitpunkte waren zwischen Monat 24 und 60 halbjährlich und ab Monat 60 jährlich (bis zum Studienende nach 15 Jahren).</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population. Es wurden dabei nur die Messzeitpunkte nach der initialen Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel einbezogen, d. h. die Erhebungen im Zusammenhang mit einer erneuten Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel wurden nicht berücksichtigt bzw. in einer gesonderten Analyse dargestellt. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse erfolgte eine Auswertung auf Basis der FAS-Population. Subgruppen-Analysen waren vorgesehen auf Basis der mITT-Population und der folgenden Baseline-Kovariaten (siehe Tabelle 1).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, ob und wie patientenberichtete Symptome erhoben wurden und, falls diese erhoben wurden, wie sie in die Bewertung des CR einfließen. Aus den Unterlagen des Studienberichts geht lediglich hervor, dass im Rahmen der Erfassung des Ansprechens auf die Therapie eine körperliche Untersuchung durchgeführt wurde. Es bleibt unklar, welche Inhalte die körperliche Untersuchung hatte (wurden z. B. systematisch bestimmte Symptome erfragt?). Unklar bleibt, wie die körperliche Untersuchung über die Studienzentren hinweg standardisiert wurde.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Validität</p> <p>Der Krankheitsstatus wurde zum Zeitpunkt der Prüfung auf Studieneignung erhoben. Die darauffolgende Bewertung des Ansprechens erfolgte 4 Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Dazwischen lag eine Dauer von mehreren Wochen (4 Wochen zwischen Infusion und Erhebung plus 23 Tage (Spanne: 15 bis 72 Tage) zwischen Leukapherese und Infusion des Medikamentes plus eine unbekannte Zeit zwischen dem Erheben des Krankheitsstatus beim Screening und Leukapherese), in der sich der Status der Erkrankung durch beispielsweise die konditionierende Chemotherapie verschlechtert haben könnte.</p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie erfolgte durch PET-CT, eine körperliche Untersuchung und ggf. eine Knochenmarksbiopsie. Beim primären Endpunkt wird das PET-CT durch den Prüfarzt des Studienzentrums untersucht. Durch den Einsatz verschiedener Bewerter könnten die Daten verzerrt werden, es ist unklar, wie groß die Verzerrung ist. Jedoch wird der Endpunkt auch durch einen zentralen Gutachter vorgenommen (sekundärer Endpunkt). Durch einen Vergleich der Bewertungen zwischen Prüfarzt und zentralem Gutachter kann die Interrater-Reliabilität und damit die Zuverlässigkeit des Endpunktes abgeschätzt werden.</p> <p>Es bleibt unklar, was die körperliche Untersuchung umfasste und ob es dafür ein standardisiertes Vorgehen gab.</p> <p>Insgesamt werden die genannten IWG-Responsekriterien als ausreichend valide eingeschätzt, da die Kriterien entsprechend einem internationalen Standard für diese Erkrankung definiert sind.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Die Gesamtansprechrates ist definiert als die Häufigkeit des vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) zwischen der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel und dem jeweiligen Messzeitpunkt. Der Endpunkt CR ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Für das Vorliegen eines vollständigen Ansprechens müssen 5 Kriterien erfüllt sein, wovon sich 1 der 5 auf die vollständige Rückbildung aller Krankheitserscheinungen bezieht, die anderen beziehen sich auf bildgebende Parameter. Gemäß Studienbericht wurde zur Bewertung des Krankheitsstatus nach den IWG-Kriterien neben einem PET-CT und ggf. einer Knochenmarksbiopsie auch eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es konnte den Unterlagen des pU jedoch nicht entnommen werden, was bei dieser Untersuchung genau erhoben wurde und wie eine mögliche standardisierte Erhebung der Krankheitssymptome im Rahmen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie vorgenommen wurde. Es bleibt somit unklar, wie die für den Patienten spürbare Symptomatik abgebildet wurde. Die Patientenrelevanz für das CR ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar.</p> <p>Ein partielles Ansprechen (PR) ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. In der Gesamtschau wird daher der Endpunkt objektive Ansprechrates als nicht patientenrelevant bewertet.</p> <p>Da es sich bei ORR um den primären Endpunkt der Studie ZUMA-1 handelt, erfolgt eine ergänzende Darstellung dieses Endpunktes. Zudem wird ORR bewertet durch einen zentralen Gutachter ergänzend dargestellt.</p>

Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen; CT: Computertomographie; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; FDG: Fluordesoxyglucose; mITT: modifizierte Intention-to-treat; IWG: International-Working-Group; ORR: Objektive Ansprechrates; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PR: partielles Ansprechen; SPD: Summe der Produkte der Durchmesser; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>Dosislimitierende Toxizität</p> <p>Phase I der ZUMA-1-Studie umfasste eine Erhebung der Sicherheitsdaten, die von einem internen Gutachter-Team („safety review team“) geprüft wurden und anschließend für das weitere Vorgehen Empfehlungen abgaben. Die dosislimitierenden Toxizitäten (DLT) bildeten dabei eine wichtige Entscheidungsgrundlage. Ein DLT war definiert als unerwünschtes Ereignis, das innerhalb von 30 Tagen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel auftrat und einem der folgenden unerwünschten Ereignisse entsprach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie Grad 4, die länger als 21 Tage andauerte (ab dem Tag der Infusion) • Trombozytopenie Grad 4, die länger als 35 Tage andauerte (ab dem Tag der Infusion) • Jegliches unerwünschte Ereignis in Bezug auf die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel, die eine Intubation erforderlich macht • Alle anderen Toxizitäten des Grades 3, die länger als 3 Tage andauern, und alle Toxizitäten des Grades 4 mit Ausnahme von Aphasie/Dysphasie oder Verwirrtheit/kognitive Beeinträchtigungen (welche sich in Grad 1 auflösen oder innerhalb von 2 Wochen auflösen oder innerhalb von 4 Wochen relativ zu Baseline), Fieber Grad 3, Myelosuppression, Hypersensibilitätsreaktion (die innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion auftreten und reversibel zu Grad 2 sind oder innerhalb von 24 Stunden mit Standardtherapie reversibel sind) und Hypogammaglobulinämie (Grad 3 oder Grad 4). <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliches schädliche medizinische Ereignis, welches im Rahmen der Studie auftritt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die Definition von UE schließt die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung ein. Eine Verschlechterung deutet darauf hin, dass sich diese hinsichtlich Schwere, Häufigkeit und/oder Dauer verstärkt hat oder mit einem schlechteren Ausgang verbunden ist. Eine bereits bestehende Erkrankung, die sich während der Studie nicht verschlechterte oder während der Studie eine Intervention (z. B. kosmetische Chirurgie) oder einen medizinischen Eingriff erforderte, wurde nicht als UE betrachtet. Dies gilt auch, wenn solche Eingriffe bereits vor Studienbeginn geplant waren. Die Hospitalisierung, die im Rahmen der Studie erfolgte, wurde nicht als UE gewertet.</p> <p>Eine Krankheitsprogression, die durch Messung von malignen Läsionen auf Röntgenbildern oder mittels anderer Methoden festgestellt wurde, wurde nicht als UE berichtet. Tod aufgrund von Krankheitsprogression in Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen sollte als der primäre Tumortyp (z. B. als B-Zell-Lymphom) berichtet werden.</p> <p>Wenn ein UE oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf die zu untersuchende Krankheit zurückzuführen ist, sind die Anzeichen und Symptome zu berichten. Eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität wurde als UE gemeldet.</p> <p>Die UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version: 19.0) kodiert. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03. Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>UE wurden zusammengefasst nach MedDRA Systemorganklassen und Preferred Terms und nach dem höchsten Schweregrad. Verschiedene UE wurden u. a. wie folgt zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer mit UE • Studienteilnehmer mit therapiebedingten (treatment emergent) UE • Studienteilnehmer mit UE operationalisiert nach dem Begriffscluster der Systemorganklassen • Studienteilnehmer mit UE von speziellem Interesse • Studienteilnehmer mit SUE • Studienteilnehmer mit UE im Zusammenhang mit Leukapherese, konditionierender Chemotherapie oder Axicabtagen-Ciloleucel (Zusammenhang bewertet durch Prüfarzt) <p>Therapiebedingte (treatment emergent) UE waren definiert als UE, die (zeitlich) nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten.</p> <p>Generell wurden UE aufgezeichnet ab dem Beginn der Leukapherese (entspricht in Phase II dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses) bis zu 90 Tagen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Für den Zeitraum ab 3 Monate bis zu 24 Monate nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel oder eines Krankheitsprogresses (je nachdem, was zuerst aufgetreten ist) wurden nur gezielte UE bzw. SUE aufgezeichnet. Dazu gehörten: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.</p> <p>Für Studienteilnehmer, welche in die Studie eingeschlossen wurden, aber nicht mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für UE 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie).</p> <p>Studienteilnehmer, die sich nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im Post-Treatment-Follow-up befanden (Woche 2 bis Monat 3), wurden bei einem Nicht-Ansprechen oder bei einem Krankheitsprogress direkt der 3-Monats-Visite zugewiesen, es sei denn, eine erneute Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erfolgte. Für die Nachvollziehbarkeit des Beobachtungszeitraums ist eine genaue Dokumentation dieser Studienteilnehmer wichtig.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, sofern es fatal oder lebensbedrohlich war, eine Hospitalisierung (oder Verlängerung einer Hospitalisierung) nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte oder aus anderen Gründen medizinisch bedeutsam war (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erfordernd).</p> <p>Eine Progression der Malignität während der Studie wurde nicht als SUE dokumentiert. UE, die mit der Krankheitsprogression in Verbindung gebracht werden, werden möglicherweise als SUE berichtet. Wenn die Progression der Malignität innerhalb von 3 Monaten nach dem letzten Tag der konditionierenden Chemotherapie oder der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel fatal ist, wird das Ereignis als SUE mit CTCAE-Grad 5 (Grad 5 entspricht Tod) dokumentiert. Im Abschnitt des Langzeit-Follow-ups (nach 3 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel) wurden nur gezielte SUE aufgezeichnet (siehe UE).</p> <p>Bezüglich der Dokumentation der SUE galt das Gleiche wie für UE. Im Gegensatz zu den UE wurden SUE bereits ab dem Zeitpunkt des Screenings aufgezeichnet. Falls ein Studienteilnehmer eine neue Anti-Lymphom-Therapie nach einem Progress begonnen hat, endete die Zeit zum Berichten von SUE mit dem Zeitpunkt des Beginns der neuen Therapie.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p> <p>Für die Phase II der ZUMA-1-Studie wurden die UE von speziellem Interesse nochmals unterteilt in UE mit identifiziertem Risiko, potentielltem Risiko und andere UE von besonderem Interesse:</p> <p><u>UE mit identifiziertem Risiko</u></p> <p><i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i></p> <p>Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine-Release Syndrome, CRS) wird durch aktivierte Anti-CD-19-CAR-T-Zellen induziert und wird daher als UE gewertet, das in Bezug auf die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel auftritt. Die Inzidenz und die Einteilung in den Schweregrad als Syndrom erfolgte anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014 [23]; einzelne Symptome, die mit dem CRS assoziiert waren, wurden anhand des CTCAE-Systems berichtet und der Schweregrad erfasst. Die Schweregrade des CRS anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014 [23] waren folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1: Symptome sind nicht lebensbedrohlich und erfordern eine symptomatische Behandlung • Grad 2: Symptomatische moderate Behandlung erforderlich und Ansprechen auf Behandlung; Sauerstoff wird benötigt (< 40 %) oder Hypotonie, welche mit Vasopressoren (niedrige Dosierung) oder Flüssigkeiten behandelt werden sollte, oder Grad-2-Organ-Toxizität • Grad 3: Symptomatische aggressive Behandlung erforderlich und Ansprechen auf Behandlung; Sauerstoff wird benötigt (≥ 40 %) oder Hypotonie, welche mit Vasopressoren (hohe Dosierung oder multiple Medikation) behandelt werden sollte, oder Grad-3-Organ-Toxizität oder Grad-4-Transaminitis • Grad 4: Lebensbedrohliche Symptome, die eine Beatmung erfordern oder Grad-4-Organ-Toxizität (außer Transaminitis) • Grad 5: Tod <p><i>Neurologische Ereignisse</i></p> <p>Neurologische Ereignisse wurden mittels MedDRA Preferred Terms erfasst. Zusätzlich werden die MedDRA Systemorganklassen psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems geprüft als potentiell neurologisches Ereignis.</p> <p><i>Zytopenien</i></p> <p>Die Erfassung von Zytopenie wurde anhand der Definition der standardisierten MedDRA-Queries (SMQ) von hämatopoetischer Thrombozytopenie für Thrombozytopenien, hämatopoetischer Erythropenien für Anämien und anhand der folgenden Preferred Terms vorgenommen: febrile Neutropenie, Neutropenie und verminderte Neutrophilenanzahl. Andauernde Zytopenien wurden definiert als Grad-3-Zytopenien (Minstdauer 30 Tage) oder konsekutive Grad-3-Zytopenien mit einer kombinierten Dauer von min. 30 Tagen.</p> <p><i>Infektionen</i></p> <p>Infektionen, die nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel auftraten, wurden mittels MedDRA Systemorganklassen Preferred Terms für Infektionen und parasitäre Erkrankungen erfasst.</p> <p><i>B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie</i></p> <p>Weitere UE von speziellem Interesse waren B-Zell-Aplasie (erfasst mit Durchflusszytometrie) und Hypogammaglobulinämie (erfasst mit MedDRA Systemorganklassen Preferred Terms).</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p><u>UE mit potentielltem Risiko</u></p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse wurden als UE mit potentielltem Risiko identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunstörungen: Vom Prüfarzt im entsprechenden Fallberichtsbogen (CRF) klassifiziert. Außerdem wurden diese Störungen mittels Systemorganklassen dokumentiert (Erkrankungen des Immunsystems). • Sekundäre Malignitäten: Vom Prüfarzt im entsprechenden CRF klassifiziert. Außerdem wurden diese Störungen mittels Systemorganklassen dokumentiert (gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen, einschließlich Zysten und Polypen). • Tumorlyse-Syndrom: Tumorlyse-Syndrome wurden mittels MedDRA Preferred Terms dokumentiert. Dabei wurde die „narrow version“ des MedDRA queries (SMQ) verwendet. • Immunogenität: Basierend auf Laborparametern FMC63 und bovines Serumalbumin; bei positiv getesteten Studienteilnehmern wurden die infusionsbedingten und anaphylaktischen Reaktionen geprüft. <p><u>Andere UE von besonderem Interesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zerebrales Ödem: Die Erfassung des zerebralen Ödems umfasste Gehirnstauung, vadogenes zerebrales Ödem, Gehirnöden und die Behandlung des zentralen Ödems. In der ZUMA-1-Studie wurde zu Baseline ein MRT vom Gehirn gemacht. Studienteilnehmer mit einem neurologischen Ereignis \geq Grad 2 erhielten ein weiteres MRT oder CT vom Gehirn. • Kardiale Arrhythmien definiert durch die „narrow version“ der MedDRA queries (SMQ). • Herzinsuffizienz definiert durch die „narrow version“ der MedDRA queries (SMQ). • „replication-competent retrovirus (RCR)“ (Laborparameter) <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>(S)UE wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt bis zu Monat 3 nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel aufgezeichnet: Leukapherese, konditionierende Chemotherapie, Tag 0 (Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel), Tag 1–7 (Hospitalisierung), Woche 2 (\pm 2 Tage), Woche 4 (\pm 3 Tage), Monat 2 (\pm 1 Woche) und Monat 3 (\pm 1 Woche). SUE (nicht UE) wurden zusätzlich noch zum Zeitpunkt des Screenings aufgezeichnet.</p> <p>Für den Zeitraum ab 3 Monate bis zu 24 Monate nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel oder eines Krankheitsprogresses (je nachdem, was zuerst aufgetreten ist) wurden nur gezielte (S)UE (neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) zu folgenden Monaten aufgezeichnet: Monat 6 (\pm 1 Monat), Monat 9 (\pm 1 Monat), Monat 12 (\pm 1 Monat), Monat 15 (\pm 1 Monat), Monat 18 (\pm 1 Monat) und Monat 24 (\pm 1 Monat). Nach 24 Monaten endete auch die Erhebung von gezielten UE.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, also alle Studienteilnehmer, die jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Studienteilnehmer, die erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden, wurden separat dargestellt. Für die Subgruppenanalysen wurden mehrere Faktoren festgelegt (näheres zu den Variablen siehe Tabelle 1).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitgehend nachvollziehbar. Es werden keine UE berücksichtigt, die im Zusammenhang mit einer bereits bestehenden Erkrankung stehen (vor Studienbeginn) und einen medizinischen Eingriff</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>erfordern. Es ist unklar, warum diese UE ausgeschlossen wurden und wie der Zusammenhang definiert wurde.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>In Phase I wurden neben den (S)UE auch die DLT erfasst. Die DLT umfassen eine Auswahl an UE, die ein besonderes Gewicht bei der Entscheidung der Dosis für Phase II der Studie erhalten. Diese UE sind auch Bestandteil der Darstellung der umfassenden UE und werden daher nicht noch einmal gesondert dargestellt.</p> <p>Die Validität des Endpunktes Sicherheit ist eingeschränkt.</p> <p>Zur Darstellung der Sicherheit wird die Sicherheitspopulation herangezogen. Diese berücksichtigt nicht die Studienteilnehmer, die eine Leukapherese erhielten, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Da dies Teil der Therapie ist, wäre eine entsprechende umfassende Darstellung notwendig.</p> <p>Der Erhebungszeitraum erstreckt sich vom Zeitpunkt der Leukapherese (bei SUE schon ab Screening) bis zum Monat 3 nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Anschließend werden nur ausgewählte (S)UE berichtet und nach 24 Monaten keine mehr. Eine systematische Erfassung der UE ist also auf diesen eingeschränkten Zeitraum beschränkt. Es ist unklar, warum nach 3 Monaten nur noch gezielte (S)UE dargestellt wurden. Eine valide Erfassung und Auswertung aller Sicherheitsereignisse für den Zeitraum > 3 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel ist somit nicht möglich.</p> <p>Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern valide Schlüsse bezüglich der Sicherheitsendpunkte bei den genannten Einschränkungen möglich sind, da durch die Neuartigkeit des Therapieansatzes unklar ist, ob auch zu späteren Phasen andere (S)UE auftreten könnten.</p> <p>Daten zu UE im Zusammenhang mit Leukapherese, konditionierender Chemotherapie oder Axicabtagen-Ciloleucel (beurteilt durch den Prüfarzt) werden subjektiv durch den Prüfarzt bewertet. Die Bewertung ist nicht valide und wird nicht im Einzelnen dargestellt. Die erneute Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel wird laut Fachinformation nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer früheren Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat [20]. Bei Studienteilnehmern, die erneut behandelt wurden, musste die Expression des CD-19-Oberflächenantigens im Tumor durch eine Biopsie bestätigt werden. Entsprechend werden die separaten Sicherheitsdaten für die Studienteilnehmer mit einer erneuten Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse ist patientenrelevant.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Abkürzungen: CRF: Fallberichtsbogen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CT: Computertomographie; CTC/AE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT: dosislimitierende Toxizität; FDG: Fluordesoxyglucose; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRT: Magnetresonanztomographie; IWG: International-Working-Group; SMQ: standardisierte MedDRA-Queries; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

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

- Gesamtüberleben (OS)
- Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt objektive Ansprechrate (bewertet durch den Prüfarzt und durch den zentralen Gutachter) wird in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ZUMA-1

Studiensite (Zeit) Endpunkt	Screening	Leukapherese	Konditionierende Chemotherapie (-5 Tage vor Infusion)	2 Wochen Post-Infusion	4 Wochen Post-Infusion	2 Monate Post-Infusion	3 Monate Post-Infusion	6 bis 24 Monate Post-Infusion (6, 9, 12, 15, 18, 24 Monate)	Ab 24 Monate halbjährlich, nach 60 Monaten jährlich, bis 15 Jahre Nachbeobachtung
Gesamtüberleben	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Objektive Ansprechrate ¹⁾	x				x		x	x	
UE	x	x	x	x	x	x	x	x ²⁾	

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Ab Monat 3 werden für die Erfassung der UE nur gezielte UE berichtet, dazu gehören: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.

Abkürzung: UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der ZUMA-1-Studie um eine einarmige, unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Der pU legt einen historischen Vergleich mit der SCHOLAR-1-Studie sowie einen historischen Vergleich vor, der auf einer meta-analytischen Zusammenfassung von 15 Studien aus der Literatur beruht. Aufgrund der unter 3.2 dargelegten Unsicherheiten wird dieser Vergleich als hochgradig verzerrt und als nicht valide eingestuft und in der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

2.5.4 Statistische Methoden

Die nachfolgenden Ausführungen basieren auf dem statistischen Analyseplan (SAP) 2.0 vom 28. August 2016 der ZUMA-1-Studie. Die wesentlichen Änderungen der ersten Version des SAP vom 11. Mai 2015 bezogen sich auf die Erhebung der Kohorte 3 und die Überarbeitung der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (u. a. wurde die Kategorisierung nach identifiziertem Risiko und potentielltem Risiko hinzugefügt, Methoden zur Erfassung von CRS und neurologischen Ereignissen wurden hinzugefügt).

Der Einschluss des ersten Patienten erfolgte am 21. April 2015.

Statistische Hypothese und Fallzahlplanung

Das primäre Ziel der Phase I der ZUMA-1-Studie ist die Untersuchung der Sicherheit. Dafür wurde geplant, 6 bis 24 Studienteilnehmer mit DLBCL, TFL oder PMBCL einzuschließen. Ein internes Gutachter-Team („safety review team“) sollte die Sicherheitsdaten prüfen und das weitere Vorgehen für Phase II empfehlen.

Das primäre Ziel der Phase II zielt auf die Wirksamkeit ab. Dafür sollten 3 Kohorten untersucht werden:

- Kohorte 1: Patienten mit refraktärem DLBCL
- Kohorte 2: Patienten mit refraktärem PMBCL und TFL
- Kohorte 3: Patienten mit Rezidiv oder refraktärem DLBCL, PMBCL oder TFL, die nicht geeignet sind für eine Stammzelltransplantation

Kohorte 3 wurde mit der fünften Studienprotokolländerung hinzugefügt und wird entsprechend erst im SAP 2.0 erwähnt (nicht in Version 1.0). Mittels der Erhebung der Kohorte 3 sollte eine medikamentöse Prophylaxe (gegen die Inzidenz der UE CRS und neurologische Ereignisse) sowie die Veränderung der Lebensqualität untersucht werden. Die Ergebnisse der Primäranalyse von Kohorte 3 waren dem Studienbericht nicht zu entnehmen. Auf die Darstellung weiterer Informationen zu Kohorte 3 wird daher im Folgenden verzichtet.

Der primäre Endpunkt der Phase II der ZUMA-1-Studie war die objektive Ansprechrate (ORR) beurteilt vom Prüfarzt. Die statistische Hypothese für die Kohorten 1 und 2 war folgendermaßen definiert:

$H_0: ORR \leq 0,2$ versus $H_1: ORR > 0,2$

Für Kohorte 1 wurden ca. 72 Studienteilnehmer und für Kohorte 2 ca. 20 Studienteilnehmer geplant. Die Ansprechrate sollte für Kohorte 1 ($n = 72$) und Kohorte 1 und 2 zusammen ($n = 92$) untersucht werden. Basierend auf einer Power von $\geq 90\%$ kann bei dieser Fallzahl zwischen einer aktiven Therapie einer wahren Ansprechrate von 40% von einer Therapie mit einer Ansprechrate von $\leq 20\%$ mit einem einseitigen Alpha-Fehler-Niveau von $0,025$ unterschieden werden. Dieses einseitige Alpha-Fehler-Niveau wurde auf die beiden Analysen nach der Methodik nach Song et al. [36] und Wang et al. [39] aufgeteilt (für Kohorte 1: $0,022$ und für Kohorte 1 und 2 zusammen: $0,0075$).

Objektive Ansprechrate

Für die Bewertung des Endpunktes ORR wird die Inzidenz berechnet und mit einem exakten Binomialtest gegen die angenommene Ansprechrate von 20% berechnet (siehe 2.5.4). Zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der folgenden Methoden berechnet: Clopper-Pearson (exaktes Intervall) und Wilson-Methode (Sensitivitätsanalyse). Außerdem wurden folgende Methoden angewendet: Agresti-Coull-Methode (Sensitivitätsanalyse) und die modifizierte Jeffrey-Methode (Sensitivitätsanalyse).

Datenschnitte

Für die Kohorten 1 und 2 wurden zwei Interimsanalysen und eine Primäranalyse geplant:

- Interimsanalyse 1: Diese Analyse ist eine Futility-Analyse und ist nach 20 Studienteilnehmern geplant, die mindestens eine Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 3 Monaten beurteilt wurde.

- Interimsanalyse 2: Diese Analyse ist eine erste Wirksamkeitsanalyse und ist nach 50 Studienteilnehmern geplant, die mindestens eine Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 3 Monaten beurteilt wurde.
- Primäranalyse: Diese Wirksamkeitsanalyse und ist nach 72 Studienteilnehmern geplant, die mindestens eine Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 6 Monaten beurteilt wurde.

Um das einseitige Alpha-Fehler-Niveau zwischen Interimsanalyse 2 und der Primäranalyse von Kohorte 1 aufzuteilen, wurde eine Lan-DeMets-Funktion mit einer Pocock-Grenze angewendet. Dementsprechend wurde bei der Interimsanalyse 2 von Kohorte 1 ein nominales einseitiges Alpha von 0,017 und bei der Primäranalyse ein einseitiges Alpha von 0,011 verwendet.

Es erfolgte außerdem ein weiterer Datenschnitt (Updateanalyse) für die Phase II, der laut SAP nicht geplant wurde, aber als Addendum an den Studienbericht für die Primäranalyse angehängt wurde. In diese Analyse wurden alle Studienteilnehmer der Kohorten 1 und 2 eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 12 Monaten nach der Infusion beurteilt wurde.

Nachdem 8 Studienteilnehmer in Phase I eingeschlossen wurden und von diesen 8 6 Studienteilnehmer auch die Studienmedikation erhalten haben, hat das „safety review team“ die Sicherheitsdaten dieser Studienteilnehmer ausgewertet und entschieden, dass die gewählte Dosierung auch für Phase II übernommen wird.

Ein unabhängiges „data safety monitoring board“ (DSMB) sollte außerdem die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten prüfen. Dafür trifft sich dieses Gremium und beurteilt die Daten anhand der Datenschnitte der beiden Interimsanalysen. Das DSMB empfiehlt nach der Interimsanalyse 1 (Futility-Analyse) ggf. Änderungen an der Studie. Zusätzlich beurteilt das DSMB anhand der Daten zu SUE nach 10, 20, 30 und 50 Studienteilnehmern, die Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und noch mindestens 30 Tage nachbeobachtet wurden, ob der Einschluss von weiteren Studienteilnehmern ausgesetzt wird.

Analysepopulationen

Für die Phase II wurden 5 Analysepopulationen definiert:

1. Modifizierte Intention-to-treat Population (mITT): Die mITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben (N = 101).
2. Safety Analysis Population (Safety): Die Sicherheitspopulation umfasst alle Studienteilnehmer, die jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben (N = 101). Da alle Studienteilnehmer mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben (siehe 2.6.1), entspricht die Sicherheitspopulation der mITT-Population.
3. Full Analysis Set Population (FAS): Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmer. Ein Studienteilnehmer galt als eingeschlossen, wenn er die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte (N = 111).
4. mITT Re-treatment Analysis Set: Die mITT-Retreatment-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Die

Studienteilnehmer mussten dabei mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben (N = 9).

5. Safety Re-treatment Analysis Set: Die Sicherheits-Retreatment-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden (N = 9).

Sensitivitätsanalysen

Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte, bei denen eine Beurteilung eines Arztes erforderlich war, wurden die Bewertungen des Prüfarztes herangezogen. Zusätzlich gab es einen zentralen Gutachter. Die Bewertungen der Endpunkte durch den zentralen Gutachter waren als Sensitivitätsanalysen geplant.

Weiterhin wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte die mITT-Population herangezogen. Die Analyse der FAS-Population wurde als Sensitivitätsanalysen geplant.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen sollten für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt werden. Dafür wurden vorher Baseline-Kovariaten festgelegt. Eine Auswahl der relevanten Kovariaten ist in Tabelle 1 dargestellt.

Umgang mit fehlenden Werten

Bei fehlenden Daten hinsichtlich des Datums wurden für folgende Variablen Daten imputiert: Zeitpunkte des Beginns von unerwünschten Ereignissen, Todeszeitpunkt, Zeitpunkte des Beginns von Begleitmedikation und Zeitpunkte des Beginns von Anti-Krebs-Therapie.

Bezüglich der Imputation des Todeszeitpunkts galten folgende Regeln:

Für den Fall, dass der Todestag fehlte, aber Monat und Jahr verfügbar waren, wurden folgende Regeln angewendet:

- Falls Monat und Jahr für den letzten Kontakt gleich dem Monat und Jahr des Todesdatums waren, wurde der Todeszeitpunkt auf einen Tag nach dem Tag des letzten lebenden Kontakts gesetzt.
- Falls Monat und Jahr für den letzten Kontakt früher als Monat und Jahr des Todesdatums waren, wurde der Todeszeitpunkt auf den ersten Tag des Monats des Todesdatums gesetzt.
- Falls Monat und Jahr für den letzten Kontakt später als Monat und Jahr des Todesdatums waren, ist von einem Fehler in der Datenerhebung auszugehen und der Wert wurde nicht imputiert.

Für den Fall, dass beim Todeszeitpunkt (Tag und Monat) keine Daten oder nur das Jahr verfügbar sind, wurde kein Wert imputiert und der Studienteilnehmer wurde dann zu dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem er noch gelebt hat.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die pivotale Studie liegt ein Studienbericht mit 3 unterschiedlichen Datenschnitten (Interimsanalyse 1 und 2 sowie Primäranalyse) sowie ein Addendum (Update-Analyse) mit einem vierten Datenschnitt vor (DCO: 11.08.2017). Zudem liegen in einem Addendum zum Modul 4A Charakteristika der Studienpopulation sowie die Hauptergebnisse aufgeteilt nach Lymphom-Entität vor.

Für die Darstellung der Charakterisierung der Studienpopulation wird bevorzugt die Information aus der Update-Analyse herangezogen. Wenn die Daten dort nicht vollständig ausgewiesen sind, wird entweder auf das Addendum zum Modul 4A zurückgegriffen oder Daten des Studienberichts dargestellt. Wenn nicht auf die Daten der Updateanalyse (Datenschnitt 11.08.2017) zurückgegriffen wurde, wurde das ausgewiesen.

Allgemeine Angaben zu den Studienphasen

Insgesamt wurden in Phase I der Studie 8 Studienteilnehmer und in Phase II der Studie 111 Studienteilnehmer eingeschlossen (siehe Abbildung 1).

In Phase I wurden 11 Personen gescreent und davon 8 Studienteilnehmer eingeschlossen. Ein Studienteilnehmer hat nach der Leukapherese und vor der konditionierenden Chemotherapie die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen, sodass 7 Studienteilnehmer eine konditionierende Chemotherapie und die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten. Dies umfasst die Sicherheitspopulation. Einer dieser 7 Studienteilnehmer erhielt weniger Axicabtagen-Ciloleucel, als der geplanten Dosierung entsprach. Für die Analyse der Sicherheitsdaten wurden 7 Studienteilnehmer vorgesehen.

Nach Analyse der DLT durch das SRT wurde entschieden, dass die Sicherheit für die Dosierung für die konditionierende Chemotherapie und Axicabtagen-Ciloleucel gewährleistet ist, sodass in Phase I keine weiteren Studienteilnehmer eingeschlossen wurden und die Dosierungen für die konditionierende Chemotherapie und für Axicabtagen-Ciloleucel für Phase II übernommen wurden.

In Phase II wurden 124 potentielle Studienteilnehmer gescreent. Davon erhielten 111 Studienteilnehmer eine Leukapherese (dies ist gleichzeitig der Zeitpunkt des Studieneinschlusses) und stellten somit die Population für das Full Analysis Set (FAS) dar, das somit den Prinzipien einer ITT-Population entspricht.

10 von 111 Studienteilnehmern erhielten keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. 8 Patienten haben die konditionierende Chemotherapie nicht erhalten: 2 Patienten sind vor der konditionierenden Chemotherapie verstorben (beide aufgrund einer Krankheitsprogression), 4 Patienten konnten aufgrund von UE nach der Leukapherese nicht weiter behandelt werden und 2 Patienten wiesen eine nicht-messbare Erkrankung vor der Behandlung auf. 2 Patienten haben die konditionierende Chemotherapie, aber nicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten: 1 Patient ist verstorben (aufgrund eines Tumorlyse-Syndroms) und 1 Patient wies nach der Chemotherapie UE auf, wodurch eine Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel nicht möglich war.

Aus den Unterlagen des pU konnten die Daten für Studienteilnehmer mit DLBCL extrahiert werden, da diese Studienteilnehmer gleichzeitig Kohorte 1 der Phase II darstellten. Die Daten für TFL und PMBCL konnten nicht getrennt extrahiert werden und waren auch nicht dem Addendum zu Modul 4A zu entnehmen.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zu den Studienphasen in der Studie ZUMA-1 – FAS-Population
(DCO: 11.08.2017)

Studie ZUMA-1	Phase I DLBCL (N = 8)	Phase II			
		DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Total (N = 111)
Potentielle Studienteilnehmer mit Screening ¹⁾ , n (%)	11	- ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾	124
Studienteilnehmer eingeschlossen (FAS-Population), n (%)	8 (100)	81 (100)	k. A.	k. A.	111 (100)
Studienteilnehmer mit Leukapherese, n (%)	8 (100)	81 (100)	k. A.	k. A.	111 (100)
Studienteilnehmer mit konditionierender Chemotherapie, n (%)	7 (88)	77 (95)	k. A.	k. A.	103 (93)
Studienteilnehmer mit Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel (Sicherheitspop.), n (%)	7 (88)	77 (95)	k. A.	k. A.	101 (91)
Studienteilnehmer mit einer erneuten Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel (Sicherheits-Retreatment-Population) ¹⁾ , n (%)	1 (13)	8 (10)	0	1 (11)	9 (8)
<i>Primärer Grund für Therapieabbruch, n (%)</i>					
aufgrund von UE	1 (13)	3 (4)	k. A.	k. A.	5 (5)
Tod	0	1 (1)			3 (3)
anderer Grund	0	0			2 (2)
<i>Zeit von Leukapherese bis zur Lieferung von Axicabtagen-Ciloleucel, in Tagen¹⁾</i>					
N (%)	8 (100)	80 (99)	k. A.	k. A.	110 (99)
MW (StD)	16,5 (2,8)	17,6 (3,9)			18,3 (5,3)
Median (min; max)	16 (14; 23)	17 (14; 44)			17 (14; 51)
<i>Zeit von Leukapherese bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, in Tagen¹⁾</i>					
N (%)	7 (88)	77 (95)	k. A.	k. A.	101 (91)
MW (StD)	24,3 (8,1)	25,2 (7,7)			25,7 (8,9)
Median (min; max)	22 (17; 42)	23 (15; 72)			23 (15; 72)

Studie ZUMA-1	Phase I DLBCL (N = 8)	Phase II			
		DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Total (N = 111)
<i>Dauer der Hospitalisierung für Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, in Tagen¹⁾</i>			k. A.	k. A.	
N (%)	7 (88)	77 (95)			101 (91)
MW (StD)	14,4 (4,2)	18,2 (10,8)			17,6 (10,3)
Median (min; max)	14 (9; 21)	15 (7; 67)			15 (7; 67)
<i>Tatsächliche Beobachtungsdauer²⁾ (ab Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel), in Monaten</i>			k. A.	k. A.	
N (%)	7 (88)	77 (95)			101 (91)
MW (StD)	12,8 (11,3)	11,3 (5,0)			11,6 (5,0)
Median (min; max)	9,0 (0,6; 25,8)	12,8 (0,3; 19,9)			12,8 (0,3; 20,4)
<i>Potentielle Beobachtungsdauer³⁾ (ab Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel), in Monaten</i>			k. A.	k. A.	
N (%)	7 (88)	77 (95)			101 (91)
MW (StD)	25,7 (1,1)	15,6 (2,2)			15,4 (2,2)
Median (min; max)	25,8 (23,8; 26,8)	15,3 (11,9; 20,1)			15,1 (10,9; 20,4)

¹⁾ Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017).

²⁾ Tatsächliche Nachbeobachtungszeit definiert als Zeit zwischen der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten Datums, an dem der Studienteilnehmer noch gelebt hat.

³⁾ Potentielle Nachbeobachtungszeit definiert als Zeit zwischen der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis zum Datenschnitt (DCO: 11.08.2017). Dies ist ein fiktiver Wert, da die angegebene Zeit nicht mit dem Ende der Beobachtung endet (z. B. durch Tod), sondern das Ende durch den Zeitpunkt des Datenschnitts definiert ist.

⁴⁾ Die Diagnose (DLBCL, TFL, PMBCL oder eine andere) wurde erst im Screening mit bildgebenden Methoden wie z. B. PET-CT gesichert, daher hier keine Angaben.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; StD: Standardabweichung

In Phase I wurden Protokollverletzungen bei 2 von 7 Studienteilnehmern berichtet. Ein Teilnehmer erhielt nicht die geplante Dosierung der Studienmedikation und ein weiterer Studienteilnehmer fehlte an 2 aufeinanderfolgenden Laboruntersuchungen. In Phase II wurden insgesamt 19 Protokollabweichungen bei 17 Patienten berichtet (17 %; 14 Studienteilnehmer in Kohorte 1 und 3 Studienteilnehmer in Kohorte 2). Die häufigste Abweichung war, dass der PET-CT-Scan nicht innerhalb von 28 Tagen vor der konditionierenden Chemotherapie durchgeführt wurde (11 Abweichungen). Gemäß den Angaben im EPAR wurde bei diesen Studienteilnehmern die PET-CT-Untersuchung zu Baseline zwischen 29 und 41 Tagen vor der konditionierenden Chemotherapie erfasst [8].

Demographische und gesundheitsbezogene Merkmale

Die demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmale der ZUMA-1-Studie zu Baseline sind nachfolgend in Tabelle 10 beschrieben. Die Diagnose zur Prüfung der Studieneignung wurde durch jedes Studienzentrum individuell durchgeführt. Die Diagnose wurde retrospektiv nochmals durch

ein zentrales Labor gesichert. Bei Dissens der beiden Diagnosen wurde ein dritter Pathologe befragt. Wenn die Diagnose dann immer noch diskordant zum lokalen Studienzentrum war, wurde der pU zur Klärung konsultiert. Wenn nach erneuter Prüfung der zugrunde liegenden Daten sowie einer weiteren Beratung zwischen dem Pathologen und dem „medical monitor“ des pU immer noch keine Einigkeit über die Diagnose bestand, wurde die Diagnose des zentralen Labors verwendet.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Zum Krankheitsbild DLBCL liegen Daten zu demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmalen von Phase I (N = 8) und Phase II (N = 81) von der FAS-Population vor, während von dem Subtyp TFL keine Daten zur FAS-Population vorliegen, sondern nur zur mITT-Population.

Die DLBCL-Studienteilnehmer (ohne TFL) waren im Mittel ca. 52,5 (Phase I) bzw. 57,1 (Phase II) Jahre alt, überwiegend männlichen Geschlechts (Phase I: 75 %, Phase II: 67 %) und fast ausschließlich weißer Abstammung (Phase I: 88 %, Phase II: 90 %).

Das Krankheitsstadium bei Studienbeginn war in Phase I über alle 4 Stadien gleich verteilt, während in Phase II die Studienteilnehmer eher ein höheres Krankheitsstadium aufwiesen (IV: 60 %). Die meisten DLBCL-Studienteilnehmer wiesen keine große Tumormasse (bulky disease) auf (Phase I: 100 %, Phase II: 80 %). In Phase I wies die Mehrheit der Patienten einen IPI-Index von 1 (38 %) und 2 (25 %) auf, während die Patienten in Phase II häufiger einen IPI-Index von 2 und 3 (jeweils 31 %) zeigten. Die Unterschiede zwischen FAS-Population und Sicherheitspopulation (Phase I) bzw. mITT-Population (Phase II) sind beim Erkrankungsbild des DLBCL (ohne TFL) geringfügig, da in Phase I ein Studienteilnehmer und bei Phase II 4 Studienteilnehmer ausschieden. Hinsichtlich der Therapierefraktärität ist zu beachten, dass die meisten Studienteilnehmer gegenüber mindestens 2 Therapielinien refraktär waren, allerdings wurden auch 2 Studienteilnehmer eingeschlossen, die primär refraktär waren (2 % in Phase II), was nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht.

Für den Subtyp TFL liegen ausschließlich Daten für die mITT-Population vor (N = 16). Das entspricht einem Anteil von 76 % der FAS-Population (N = 21), für die keine Angaben zu demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmalen vorliegen. Die TFL-Studienteilnehmer der mITT-Population waren im Durchschnitt ca. 61,5 Jahre alt, überwiegend männlich (81 %) und weißer Abstammung (81 %). Hinsichtlich der Diagnose unterschieden sich die Angaben vom Prüfarzt (100 % TFL) von denen des zentralen Labors (min. 36 % erhielten nicht die Diagnose TFL). Die TFL-Studienteilnehmer der mITT-Population wiesen überwiegend Krankheitsstadium III (50 %) und IV (44 %) auf, keine große Tumormasse (81 %) und überwiegend einen IPI-Index von 1 (31 %) und 3 bzw. 4 (je 25 %). Keiner der TFL-Studienteilnehmer der mITT-Population war primär refraktär, sondern entweder refraktär nach mindestens 2 Therapielinien oder er wies ein Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation auf.

Krankheitsbild PMBCL

Zum Krankheitsbild PMBCL liegen keine Daten zu demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmalen der FAS-Population (N = 9) vor, nur Daten zur mITT-Population (N = 8). Die PMBCL-Studienteilnehmer der mITT-Population waren im Durchschnitt ca. 35,9 Jahre alt, überwiegend männlich (63 %) und weißer Abstammung (63 %).

Hinsichtlich der Diagnose unterschieden sich die Angaben vom Prüfarzt (100 % PMBCL) von denen des zentralen Labors: 2 Studienteilnehmer erhielten die Diagnose DLBCL, zu 2

Studienteilnehmern lagen keine Angaben vor und die übrigen 4 Studienteilnehmer erhielten auch die Diagnose PMBCL.

Die PMBCL-Studienteilnehmer wiesen überwiegend Krankheitsstadium IV (50 %) auf, keine große Tumormasse (100 %) und überwiegend einen IPI-Index von 1 (50 %). Keiner der PMBCL-Studienteilnehmer war primär refraktär, sondern entweder refraktär nach mindestens 2 Therapielinien oder er wies ein Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation auf.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ZUMA-1

Studie ZUMA-1	Phase I DLBCL		Phase II						
	FAS-P. (N = 8)	Sicherh.-P. (N = 7)	DLBCL		TFL		PMBCL		Total
			FAS-P. (N = 81)	mITT-P. (N = 77)	FAS-P. (N = 21)	mITT-P. (N = 16)	FAS-P. (N = 9)	mITT-P. (N = 8)	FAS-P. (N = 111)
<i>Alter (Jahre)</i>									
Mittelwert (StD)	52,5 (16,2)	52,4 (17,5)	57,1 (10,6)	57,4 (10,6)	k. A.	61,5 (8,0)	k. A.	35,9 (12,2)	56,2 (11,9)
Median (min; max)	56 (29; 69)	59 (29; 69)	58 (25; 76)	58 (25; 76)		61,5 (48; 76)		31,0 (23; 57)	58 (23; 76)
<i>Geschlecht, n (%)</i>									
Männlich	6 (75)	5 (71)	54 (67)	50 (65)	k. A.	13 (81)	k. A.	5 (63)	77 (69)
Weiblich	2 (25)	2 (29)	27 (33)	27 (35)		3 (19)		3 (38)	34 (31)
<i>Abstammung, n (%)</i>									
Asiatisch	0	0	2 (2)	0		1 (6)		2 (25)	5 (5)
Schwarz oder afro-amerikanisch	1 (13)	1 (14)	3 (4)	3 (4)	k. A.	0	k. A.	1 (13)	4 (4)
Weiß	7 (88)	6 (86)	73 (90)	69 (90)		13 (81)		5 (63)	98 (88)
Andere	0	0	3 (4)	5 (6)		2 (13)		0	4 (4)
<i>Region, n (%)</i>									
USA	8 (100)	7 (100)	81 (100)	77 (100)	k. A.	16 (100)	k. A.	7 (88)	110 (99)
Israel	0	0	0	0		0		1 (13)	1 (1)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>									
0	4 (50)	4 (57)	29 (36)	28 (36)	k. A.	10 (63)	k. A.	4 (50)	45 (41)
1	4 (50)	3 (43)	52 (64)	49 (64)		6 (38)		4 (50)	66 (59)
<i>Lymphom-Entität bewertet durch Prüfarzt, n (%)</i>									
DLBCL	8 (100)	7 (100)	81 (100)	77 (100)	k. A.	0	k. A.	0	81 (73)
TFL	0	0	0	0		16 (100)		0	9 (8)
PMBCL	0	0	0	0		0		8 (100)	21 (19)

Studie ZUMA-1	Phase I DLBCL		Phase II						
	FAS-P. (N = 8)	Sicherh.-P. (N = 7)	DLBCL		TFL		PMBCL		Total
			FAS-P. (N = 81)	MITT-P. (N = 77)	FAS-P. (N = 21)	MITT-P. (N = 16)	FAS-P. (N = 9)	MITT-P. (N = 8)	FAS-P. (N = 111)
<i>Lymphom-Entität bewertet durch zentrales Labor, n (%)</i>									
N (%)	7 (88)	7 (100)	64 (79)	64 (83)		14 (88)		6 (75)	84 (76)
DLBCL	6 (75)	6 (86)	63 (78)	63 (82)	k. A.	4 (25)	k. A.	2 (25)	69 (62)
TFL	0	0	0	0		9 (56)		0	9 (8)
PMBCL	0	0	0	0		0		4 (50)	4 (4)
Andere	1 (13)	1 (14)	1 (1)	1 (1)		1 (6)		0	2 (2)
<i>Krankheitsstadium bei Studienbeginn, n (%)</i>									
I	2 (25)	2 (29)	2 (2)	2 (3)	k. A.	0	k. A.	2 (25)	4 (4)
II	2 (25)	1 (14)	10 (12)	8 (10)		1 (6)		2 (25)	13 (12)
III	2 (25)	2 (29)	20 (25)	20 (26)		8 (50)		0	31 (28)
IV	2 (25)	2 (29)	49 (60)	47 (61)		7 (44)		4 (50)	63 (57)
<i>Vorhandene B-Symptomatik¹⁾, n (%)</i>									
Ja	1 (13)	1 (14)	7 (9)	7 (9)	k. A.	2 (13)	k. A.	1 (13)	10 (9)
Nein	7 (88)	6 (86)	74 (91)	70 (91)		14 (88)		7 (88)	101 (91)
<i>Beteiligung der Milz, n (%)</i>									
Ja	1 (13)	1 (14)	16 (20)	16 (21)	k. A.	0	k. A.	0	16 (14)
Nein	7 (88)	6 (86)	65 (80)	61 (79)		16 (100)		8 (100)	95 (86)
<i>Extranodale Erkrankung, n (%)</i>									
Ja	3 (38)	3 (43)	57 (70)	54 (70)	k. A.	9 (56)	k. A.	7 (88)	76 (68)
Nein	5 (63)	4 (57)	24 (30)	23 (30)		7 (44)		1 (13)	35 (32)
<i>Große Tumormasse, n (%)</i>									
Ja	0	0	16 (20)	14 (18)	k. A.	3 (19)	k. A.	0	20 (18)

Studie ZUMA-1	Phase I DLBCL		Phase II						
	FAS-P. (N = 8)	Sicherh.-P. (N = 7)	DLBCL		TFL		PMBCL		Total
			FAS-P. (N = 81)	MITT-P. (N = 77)	FAS-P. (N = 21)	MITT-P. (N = 16)	FAS-P. (N = 9)	MITT-P. (N = 8)	FAS-P. (N = 111)
Nein	8 (100)	7 (100)	65 (80)	63 (82)		13 (81)		8 (100)	91 (82)
<i>Knochenmarksbeteiligung²⁾, n (%)</i>									
Ja	2 (25)	1 (14)	9 (11) ³⁾	8 (10) ³⁾	k. A.	k.A.	k. A.	k. A.	14 (13) ³⁾
Nein	6 (75)	6 (86)	71 (88) ³⁾	68 (88) ³⁾					94 (85) ³⁾
<i>Knochenmarksbeurteilung zu Studienbeginn²⁾, n (%)</i>									
Negativ	6 (75) ³⁾	6 (86)	65 (80) ³⁾	65 (84)	k. A.	11 (69)	k. A.	7 (88)	83 (75) ³⁾
Positiv	1 (13) ³⁾	1 (14)	8 (10) ³⁾	8 (10)		3 (19)		1 (13)	12(11) ³⁾
Nicht beurteilt	0	0	4 (5) ³⁾	4 (5)		2 (13)		0	8 (7) ³⁾
<i>IPI bei Studienbeginn, n (%)</i>									
0	1 (13)	1 (14)	3 (4)	3 (4)		0		0	4 (4)
1	3 (38)	2 (29)	14 (17)	12 (16)	k. A.	5 (31)	k. A.	4 (50)	24 (22)
2	2 (25)	2 (29)	25 (31)	26 (34)		3 (19)		2 (25)	30 (27)
3	1 (13)	1 (14)	25 (31)	21 (27)		4 (25)		2 (25)	34 (31)
4	1 (13)	1 (14)	14 (17)	15 (19)		4 (25)		0	19 (17)
<i>Therapierefraktärität, n (%)</i>									
Primär refraktär (Erstlinientherapie)	0	0	2 (2)	2 (3)	k. A.	0	k. A.	0	2 (2)
Gegenüber ≥ 2 Therapielinien	4 (50)	3 (43)	63 (78)	59 (77)		13 (81)		6 (75)	87 (78)
Rezidiv nach ASCT	4 (50)	4 (57)	16 (20)	16 (21)		3 (19)		2 (25)	22 (20)
<i>Anzahl der vorangegangenen Chemo-Therapie-Regime, n (%)</i>									
1	0	0	2 (2) ¹⁾	2 (3) ¹⁾	k. A.	0	k. A.	0	2 (2) ¹⁾
2	1 (13)	1 (14)	28 (35)	26 (34)		1 (6)		2 (25)	32 (29)

Studie ZUMA-1	Phase I DLBCL		Phase II						
	FAS-P. (N = 8)	Sicherh.-P. (N = 7)	DLBCL		TFL		PMBCL		Total
			FAS-P. (N = 81)	mITT-P. (N = 77)	FAS-P. (N = 21)	mITT-P. (N = 16)	FAS-P. (N = 9)	mITT-P. (N = 8)	FAS-P. (N = 111)
3	5 (63)	5 (71)	22 (27)	22 (29)		5 (31)		3 (38)	31 (28)
4	1 (13)	1 (14)	20 (25)	20 (26)		6 (38)		2 (25)	29 (26)
5	1 (13)	0	5 (6)	4 (5)		1 (6)		1 (13)	9 (8)
> 5	0	0	4 (5)	3 (4)		3 (19)		0	8 (7)
<i>Vorangehende ASCT, n (%)</i>									
Ja	4 (50)	4 (57)	18 (22)	18 (23)	k. A.	5 (31)	k. A.	2 (25)	26 (23)
Nein	4 (50)	3 (43)	63 (78)	59 (77)		11 (69)		6 (75)	85 (77)
<i>Vorangehende Platin-basierte Therapie, n (%)</i>									
Ja	7 (88)	6 (86)	70 (86)	67 (87)	k. A.	14 (88)	k. A.	8 (100)	97 (87)
Nein	1 (13)	1 (14)	11 (14)	10 (13)		2 (13)		0	14 (13)
<i>Tumorlast (SPD) in mm²</i>									
N (%)	7 (88)	7 (100)	77 (95)	77 (100)		16 (100)		8 (100)	103 (93)
Mittelwert (StD)	2704 (2292)	2704 (2292)	4937 (4050)	4937 (4050)	k. A.	6069 (6247)	k. A.	3927 (2619)	5086 (4347)
Median	2457	2457	3897	3897		3174		3326	3790
(min; max)	(320; 6062)	(320; 6062)	(171; 19201)	(171; 19201)		(732; 23297)		(1286; 9309)	(171; 23297)

¹⁾ Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien. Es wurden in der Studie ZUMA-1 allerdings auch Studienteilnehmer mit einem vorangegangenen Chemo-Therapie-Regimen eingeschlossen. Diese sind nicht vom Anwendungsgebiet umfasst.

²⁾ Bei den Charakteristika Knochenmarksbeteiligung und Knochenmarksbeurteilung zu Studienbeginn ist nicht klar, wie diese beiden Charakteristika genau definiert sind und voneinander abzugrenzen sind.

³⁾ Die Werte ergeben zusammen nicht 100 %. Es bleibt unklar, ob es sich tatsächlich um fehlende Werte handelt.

Abkürzungen: ASCT: autologe Stammzelltransplantation; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-Status: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS-P: Full Analysis Set Population; IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angaben; mITT-P: modifizierte Intention-To-Treat Population; MW: Mittelwert; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; Sicherh.-P.: Sicherheitspopulation; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; StD: Standardabweichung

Studienmedikation

Alle Studienteilnehmer der Sicherheitspopulation (umfasst alle Studienteilnehmer, die jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucl erhalten haben) haben eine konditionierende Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin erhalten.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Alle Studienteilnehmer mit DLBCL erhielten in Phase I (N = 7) und Phase II (N = 77) die gleiche Dosierung der konditionierenden Chemotherapie. Axicabtagen-Ciloleucl erhielten die Studienteilnehmer im Mittel 1,7 (Phase I) bzw. 2,0 (Phase II) $\times 10^6$ CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht. Ausschließlich in Phase I erhielten 2 der 7 Studienteilnehmer eine abweichende Dosis ($\pm 10\%$).

Angaben zur Studienmedikation für die Studienteilnehmer mit TFL (N = 16) fehlen in den Unterlagen des pU.

Krankheitsbild PMBCL

Zum Krankheitsbild des PMBCL (N = 8) konnte aus den Unterlagen des pU ebenfalls keine Information zur Studienmedikation entnommen werden.

Tabelle 11: Angaben zur Studienmedikation in der Studie ZUMA-1 – Sicherheitspopulation
(DCO: 11.08.2017)

Studie ZUMA-1 Sicherheitspopulation	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Konditionierende Chemotherapie (Vorthherapie)					
<i>Cyclophosphamid¹⁾, in mg/m²</i>					
Mittelwert (StD)	1500 (0)	1500 (0)			1498 (17)
Median	1500	1500			1500
(min; max)	(1500; 1500)	(1500; 1500)	k. A.	k. A.	(1329; 1500)
Anzahl Studienteilnehmer, die $\pm 10\%$ der geplanten Dosis erhielten, n (%)	7 (100)	77 (100)			100 (99)
<i>Fludarabin¹⁾, in mg/m²</i>					
Mittelwert (StD)	90 (0)	90 (0)			89,9 (0,9)
Median	90	90			90
(min; max)	(90; 90)	(90; 90)	k. A.	k. A.	(81; 90)
Anzahl Studienteilnehmer, die $\pm 10\%$ der geplanten Dosis erhielten, n (%)	7 (100)	77 (100)			101 (100)
Axicabtagen-Ciloleucl²⁾					
<i>Axicabtagen-Ciloleucl³⁾, in 10⁶ CAR-T-Zellen/kg</i>					
Mittelwert (StD)	1,7 (0,4)	2,0 (0,1)	k. A.	k. A.	1,9 (0,1)
Median (min; max)	2,0 (1,1; 2,0)	2,0 (1,7; 2,2)			2,0 (1,1; 2,2)

Studie ZUMA-1 Sicherheitspopulation	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Anzahl Studienteilnehmer, die $\pm 10\%$ der geplanten Dosis erhielten, n (%)	5 (71)	77 (100)			100 (99)
Gesamtanzahl CAR-T- Zellen $\times 10^6$					
Mittelwert (StD)	134,9 (43,3)	160,1 (32,0)	k. A.	k. A.	160,7 (32,4)
Median (min; max)	150,0 (63,6; 178,0)	160,0 (96,0; 200,0)			165,0 (75,0; 200,0)
Gesamtanzahl infundierter T-Zellen $\times 10^6$					
Mittelwert (StD)	554,4 (216,7)	316,1 (115,8)	k. A.	k. A.	322,4 (111,5)
Median (min; max)	553,6 (257,6; 892,9)	295,3 (149,1; 760,5)			298,5 (149,1; 760,5)

¹⁾ Die angegebene Dosierung umfasst die Gesamtdosis und ist adjustiert an die betroffene Körperoberfläche.

²⁾ Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017).

³⁾ Dosis adjustiert am Körpergewicht.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; StD: Standardabweichung

Begleitmedikation

In der Studie ZUMA-1 wurde die Begleitmedikation parallel zu den unerwünschten Ereignissen erhoben. Bis einschließlich Monat 3 wurde dementsprechend zu den gleichen Messzeitpunkten die Begleitmedikation dokumentiert. Demnach waren die häufigsten Medikamente (> 50 % der Studienteilnehmer von Kohorte 1 oder Kohorte 2) folgende:

- Paracetamol (Phase I: 86 %, Phase II: DLBCL 73 %, TFL und PMBCL 79 %)
- Diphenhydramin (Phase I: 57 %, Phase II: DLBCL 53 %, TFL und PMBCL 50 %)
- Levetiracetam (Phase I: 57 %, Phase II: DLBCL 51 %, TFL und PMBCL 58 %)
- Kaliumchlorid (Phase I: 29 %, Phase II: DLBCL 49 %, TFL und PMBCL 50 %)
- Magnesiumsulfat (Phase I: 29 %, Phase II: DLBCL 45 %, TFL und PMBCL 50 %)
- Filgrastim (Phase I: 57 %, Phase II: DLBCL 38 %, TFL und PMBCL 50 %)

Es konnten keine Informationen aus den Unterlagen des pU entnommen werden, wie viele Studienteilnehmer insgesamt eine Begleitmedikation erhielten. Es wurde lediglich dargestellt, welche Medikamente pro Phase und Kohorte gegeben wurden. Nach 3 Monaten bis 24 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel wurden nur noch gezielte Medikamente dokumentiert.

Weiterhin wurde Begleitmedikation von Interesse berichtet, die im Zusammenhang mit der Behandlung von unerwünschten Ereignissen nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel stehen. Darunter wurden Medikamente gefasst, deren Medikation mit der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel begonnen wurde oder danach und bis zur Krankenhausentlassung begonnen wurde.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

In Phase I (N = 7) wurde die Mehrheit der Studienteilnehmer (DLBCL) mit Steroiden (57 %) und Tocilizumab behandelt (86 %). In Phase II (N = 77) erhielten 27 % der Studienteilnehmer Steroide und 42 % Tocilizumab.

Daten zu Studienteilnehmern mit TFL (N = 16) ließen sich den Unterlagen des pU nicht entnehmen.

Krankheitsbild PMBCL

Zum Krankheitsbild des PMBCL (N = 8) konnten aus den Unterlagen des pU keine Informationen zur Begleitmedikation von Interesse entnommen werden.

Tabelle 12: Angaben zur Begleitmedikation von Interesse in der Studie ZUMA-1 – Sicherheitspopulation (DCO: 27.01.2017)

Studie ZUMA-1 Sicherheitspopulation ¹⁾	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
<i>Steroide, n (%)</i>					
jegliche	4 (57)	21 (27)			27 (27)
zur Behandlung von CRS	0	5 (6)	k. A.	k. A.	6 (6)
zur Behandlung von NE	3 (43)	11 (14)			15 (15)
andere Anwendung	4 (57)	14 (18)			17 (17)
<i>Tocilizumab, n (%)</i>					
jegliche	6 (86)	32 (42)			43 (43)
zur Behandlung von CRS	1 (14)	16 (21)	k. A.	k. A.	17 (17)
zur Behandlung von NE	6 (86)	23 (30)			33 (33)
andere Anwendung	1 (14)	4 (5)			5 (5)
<i>Vasopressoren, n (%)</i>					
jegliche	1 (14)	15 (19)			17 (17)
zur Behandlung von CRS	1 (14)	12 (16)	k. A.	k. A.	13 (13)
zur Behandlung von NE	0	0			0
andere Anwendung	0	3 (4)			5 (5)
<i>Andere²⁾, n (%)</i>					
jegliche	1 (14)	1 (1)			1 (1)
zur Behandlung von CRS	0	1 (1)	k. A.	k. A.	1 (1)
zur Behandlung von NE	0	0			0
andere Anwendung	1 (14)	1 (1)			1 (1)
<i>Immunglobuline, n (%)</i>					
jegliche	0	5 (6)	k. A.	k. A.	6 (6)

¹⁾ Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017).

²⁾ Die Kategorie „andere“ umfasste folgende Medikamente: Rilonacept, Secukinumab, Etanercept, Tacrolimus-Monohydrat, Adalimumab, Azathioprin, Anakinra, Mycophenolat-Mofetil, Mycophenolsäure, Abatacept, Tacrolimus, Infliximab, Ciclosporin, Basiliximab, Siltuximab.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angaben; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; NE: neurologische Ereignisse; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom

2.6.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) werden die Daten der Updateanalyse dargestellt (Zeitpunkt des Datenschnitts: Beurteilung des Ansprechens der Therapie nach 12 Monaten der geplanten Studienpopulation).

Für die Erfassung der Todesfälle liegen Daten der Sicherheitspopulation vor (siehe Tabelle 13). Die Sicherheitspopulation umfasst alle Studienteilnehmer, die jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben (Phase I: N = 7, Phase II: N = 101). Daten zu Todesfällen der FAS-Population (Phase I: N = 8, Phase II: N = 111) lagen nicht vor. Es fand sich im Studienbericht (Primäranalyse, DCO: 27.01.2017) allerdings eine Information zu den Studienteilnehmern der Phase II, die eine Leukapherese erhielten, aber nicht Axicabtagen-Ciloleucel. Von diesen 10 Studienteilnehmern verstarben 8, davon 6 aufgrund einer progredienten Erkrankung, 1 Studienteilnehmer verstarb an einem myelodysplastischem Syndrom und 1 Studienteilnehmer verstarb an einem Tumorlyse-Syndrom. Unklar bleibt, an welchem Lymphom (DLBCL oder PMBCL) diese 8 verstorbenen Studienteilnehmer erkrankt waren.

Bei den Unterlagen zur Updateanalyse wurde bezüglich der Subgruppenanalysen beim Endpunkt OS vermerkt, dass die Subgruppen hinsichtlich der a priori festgelegten demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmale zum Zeitpunkt Monat 12 überwiegend konsistent sind, d. h. die 95%-KI überlappen bei den meisten Merkmalen. Dabei wurde auf eine Abbildung verwiesen, die in den Unterlagen nicht enthalten war.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Updateanalyse am 11. August 2017 sind (mindestens) 42 Studienteilnehmer (Phase I: 4 Studienteilnehmer und Phase II: 38 Studienteilnehmer) mit DLBCL und (mindestens) 4 Studienteilnehmer mit TFL verstorben. Diese Daten beziehen sich auf die Sicherheitspopulation. Die FAS-Population umfasste 10 Studienteilnehmer mehr (Phase I: DLBCL n = 1, Phase II: DLBCL: n = 4, TFL n = 5). Zu dem Studienteilnehmer der Phase I konnte keine weitere Information aus den Unterlagen des pU entnommen werden. Zur Phase II konnte die Information aus dem Studienbericht der Primäranalyse identifiziert werden, dass 8 von 10 Studienteilnehmern verstorben sind (alle Phase-II-Studienteilnehmer, also inklusive PMBCL), die eine Leukapherese, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten. Zu den genannten Todesfällen kommen daher ggf. weitere Todesfälle hinzu, diese konnten jedoch nicht zugeordnet werden (daher steht bei den Angaben „mindestens“ dabei) (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14).

Für Studienteilnehmer mit DLBCL betrug die mediane Dauer des Gesamtüberlebens 15,4 Monate (95%-KI: [11,1; n. e.]) für die FAS-Population. Für TFL konnten aus den Unterlagen des pU keine Werte für die FAS-Population (N = 21) entnommen werden, sondern nur für die mITT-Population (N = 16). Für die mITT-Population betrug das mediane Gesamtüberleben für DLBCL 15,4 Monate (95%-KI: [10,4; n. e.]) und wurde für TFL noch nicht erreicht (95%-KI: [10,3 ;n. e.]). Die Kaplan-Meier-Kurve für die FAS-Population konnte aus den Unterlagen des pU nur für die DLBCL-Population (und nicht für die TFL-Population) entnommen werden und ist in Abbildung 2 dargestellt.

Krankheitsbild PMBCL

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Updateanalyse am 11. August 2017 sind (mindestens) 2 Studienteilnehmer mit PMBCL verstorben. Diese Daten beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N = 8). Die FAS-Population umfasst einen Studienteilnehmer mehr (N = 9). Aus dem Studienbericht der Primäranalyse konnte die Information identifiziert werden, dass 8 von 10 Studienteilnehmern verstorben sind (alle Phase-II-Studienteilnehmer, also inklusive DLBCL und TFL), die eine Leukapherese, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten. Zu den genannten Todesfällen (n = 2) kommt daher ggf. ein weiterer Todesfall hinzu.

Auch für das Gesamtüberleben konnten keine Daten zur FAS-Population (N = 9) der Krankheitspopulation mit PMBCL aus den Unterlagen des pU entnommen werden. Hinsichtlich der mITT-Population (N = 8) wurde das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Updateanalyse (11.08.2017) noch nicht erreicht (95%-KI: [4,9; n. e.]) (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14). Die Wahrscheinlichkeit, zum Monat 12 noch zu leben, betrug 75 % (95%-KI: [31,5; 93,1]). Eine Kaplan-Meier-Kurve für die FAS-Population konnte aus den Unterlagen des pU nicht entnommen werden.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Mortalität der ZUMA-1-Studie zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – FAS-Population

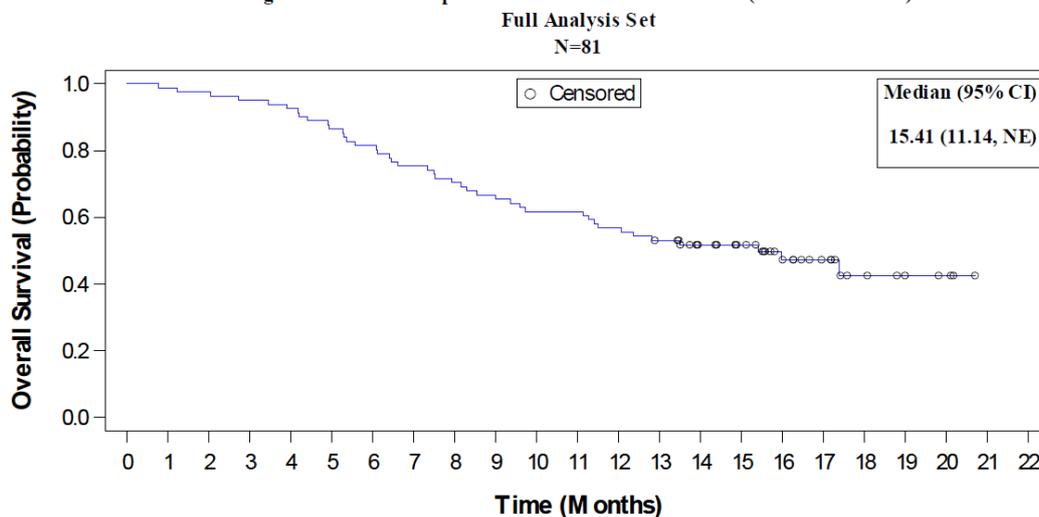
ZUMA-1 FAS-Population ¹⁾ Lymphom-Entität	Phase I DLBCL (N = 8)	Phase II			
		DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Total (N = 111)
Todesfälle					
Tod, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	54 (49) ⁵⁾
<i>Primäre Todesursache, n (%)</i>					
UE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Krankheitsprogression					
Andere Gründe					
<i>Todeszeitraum ab Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, n (%)</i>					
≤ 30 Tage	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
> 30 Tage bis 3 Monate (92 Tage)					
> 3 Monate					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben zum Monat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	95,1 [87,4; 98,1]	k. A.	k. A.	91,0 [83,9; 95,0]
Gesamtüberleben zum Monat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	81,5 [71,2; 88,4]	k. A.	k. A.	81,1 [72,5; 87,2]
Gesamtüberleben zum Monat 9, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	66,7 [55,3; 75,8]	k. A.	k. A.	69,4 [59,9; 77,0]
Gesamtüberleben zum Monat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	56,8 [45,3; 66,7]	k. A.	k. A.	59,3 [49,6; 67,8]
KM-Median ³⁾ in Monaten [95%-KI]	- ⁴⁾	15,4 [11,1; n. e.]	k. A.	k. A.	17,4 [11,6; n. e.]

¹⁾ Die Stichprobengröße bezieht sich auf die FAS-Population. Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmer.

- 2) Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist, also noch lebt. Da bei dem vorliegenden Datenschnitt die Studienteilnehmer mindestens 12 Monate nachbeobachtet wurden (ein Studienteilnehmer der 111 Studienteilnehmer wurde vor dem Monat 12 zensiert), werden die KM-Schätzer nur bis Monat 12 angegeben.
- 3) Der Wert bezieht sich auf die mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.
- 4) Für Phase I wurden die Todesfälle im Rahmen des Endpunktes Sicherheit erfasst. KM-Schätzer für das Gesamtüberleben wurden nicht berichtet und waren auch nicht das Ziel der Phase I.
- 5) Dieser Wert ist aus 2 Einzelinformationen selbst ermittelt. Zum Zeitpunkt der Updateanalyse sind in der Sicherheitspopulation 44 Studienteilnehmer verstorben (siehe auch Tabelle 14). Darüber hinaus konnte aus dem Studienbericht für die Primäranalyse (DCO: 27.01.2017) eine Information zu Todesfällen bei den Studienteilnehmern entnommen werden, die eine Leukapherese, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten. Von diesen 10 Studienteilnehmern verstarben 8, davon 6 aufgrund einer progredienten Erkrankung, 1 Studienteilnehmer verstarb an einem myelodysplastischem Syndrom und 1 Studienteilnehmer verstarb an einem Tumorlyse-Syndrom.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht erreicht; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom

Figure 14.4.4.3.1.3 Kaplan-Meier-Curve: OS in Phase 2 (Phase 2 Cohort 1)



at Risk 81 80 79 77 75 70 66 61 57 54 50 50 46 42 34 28 19 13 7 4 3 0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studienteilnehmer mit DLBCL – FAS-Population (DCO: 11.08.2017) [15]

Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität der ZUMA-1-Studie zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation bzw. mITT-Population

ZUMA-1 Sicherheitspopulation bzw. mITT-Population ¹⁾ Lymphom-Entität	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Todesfälle					
Tod, n (%)	4 (57)	38 (49)	4 (25)	2 (25)	44 (44)
Primäre Todesursache, n (%)					
UE	1 (14)	1 (1)	k. A.	k. A.	3 (3)
Krankheitsprogression	3 (43)	35 (45)			37 (37)
Andere Gründe	0	2 (3)			4 (4)

ZUMA-1 Sicherheitspopulation bzw. mITT-Population ¹⁾ Lymphom-Entität	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
<i>Todeszeitraum ab Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl, n (%)</i>					
≤ 30 Tage	1 (14)	1 (1)	k. A.	k. A.	2 (2)
> 30 Tage bis 3 Monate (92 Tage)	1 (14)	2 (3)			3 (3)
> 3 Monate	2 (29)	35 (45)			39 (39)
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben zum Monat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	-. ⁴⁾	96,1 [88,4; 98,7]	87,5 [58,6; 6,7] ⁵⁾	100,0 [n. e.; n. e.]	95,0 [88,5; 97,9]
Gesamtüberleben zum Monat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	-. ⁴⁾	76,6 [65,5; 84,6]	87,5 [58,6; 6,7] ⁵⁾	87,5 [38,7; 98,1]	79,2 [69,9; 85,9]
Gesamtüberleben zum Monat 9, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	-. ⁴⁾	63,6 [51,9; 73,3]	87,5 [58,6; 6,7] ⁵⁾	87,5 [38,7; 98,1]	69,3 [59,3; 77,3]
Gesamtüberleben zum Monat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	-. ⁴⁾	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [46,3; 89,8]	75,0 [31,5; 93,1]	60,4 [50,2; 69,2]
KM-Median ³⁾ in Monaten [95%-KI]	-. ⁴⁾	15,4 [10,4; n. e.]	n. e. [10,3; n. e.]	n. e. [4,9; n. e.]	n. e. [12,8; n. e.]

¹⁾ Die Angaben beziehen sich auf die Sicherheitspopulation, die alle Studienteilnehmer umfasst, die jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucl erhalten haben. Die mITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucl erhalten haben. Da alle Studienteilnehmer mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucl erhalten haben, entspricht die Sicherheitspopulation der mITT-Population. Von allen Studienteilnehmern in Phase II (N = 111) erhielten 10 keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl (daher sind in der Sicherheitspopulation nur 101 Studienteilnehmer). 8 der 10 Studienteilnehmer sind zum Datenschnitt der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017) verstorben.

²⁾ Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist, also noch lebt. Da bei dem vorliegenden Datenschnitt die Studienteilnehmer mindestens 12 Monate nachbeobachtet wurden (ein Studienteilnehmer der 111 Studienteilnehmer wurde vor dem Monat 12 zensiert), werden die KM-Schätzer nur bis Monat 12 angegeben.

³⁾ Der Wert bezieht sich auf die mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

⁴⁾ Für Phase I wurden die Todesfälle im Rahmen des Endpunktes Sicherheit erfasst. KM-Schätzer für das Gesamtüberleben wurden nicht berichtet und waren auch nicht das Ziel der Phase I.

⁵⁾ Werte sind aus dem Addendum zu Modul 4A entnommen und sind unplausibel. Der KM-Schätzer ist für die Monate 3, 6 und 9 gleich und die obere Grenze des 95%-KI liegt laut den Angaben des pU unter der unteren Grenze des KI.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht erreicht; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom

2.6.3 Morbidität

Objektive Ansprechrate

Der Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR), bewertet durch den Prüfarzt, ist als primärer Endpunkt der ZUMA-1-Studie definiert. Darüber hinaus erfolgte zusätzlich eine Bewertung durch einen zentralen Gutachter. Wie in Abschnitt 2.5.1 dargelegt, ist der Endpunkt nicht bewertungsrelevant, wird als primärer Endpunkt der Studie dennoch ergänzend dargestellt. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich wie bei dem Endpunkt OS auf den Datenschnitt der Updateanalyse, da es sich hierbei um die aktuelleren Daten handelt.

Die Analyse des Endpunktes ORR umfasste auch Subgruppenanalysen hinsichtlich der a priori festgelegten demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmale. Diese

Subgruppenanalysen beziehen sich auf alle Studienteilnehmer der Phase II für ORR bewertet durch den Prüfarzt in der mITT-Population. Da die Subgruppenanalysen dementsprechend nicht für jede Lymphom-Entität separat (DLBCL, TFL und PMBCL) dargestellt wurden, werden die Ergebnisse hier nicht berücksichtigt.

Für die Konkordanzanalyse wurden die Übereinstimmung des Prüfarztes und des zentralen Gutachters hinsichtlich des Ansprechens (objektives Ansprechen liegt vor oder liegt nicht vor) sowie der Kappa-Koeffizient (für die Bestimmung der Interrater-Reliabilität) berechnet. Diese wurden jeweils für die beiden Kohorten getrennt sowie für beide Kohorten gemeinsam berechnet (bezogen auf die mITT-Population). Hinsichtlich DLBCL (N = 77) lag die Übereinstimmung bei 77 % und der Kappa-Koeffizient bei 0,39 (95%-KI: [0,17; 0,61]). Über alle Lymphom-Entitäten hinweg (N = 101) lag die Übereinstimmung bei 79 % und der Kappa-Koeffizient bei 0,41 (95%-KI: [0,21; 0,61]).

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Für das Krankheitsbild des DLBCL lag zum Zeitpunkt der Updateanalyse am 11. August 2017 die ORR bewertet durch den Prüfarzt in der FAS-Population bei 79 % (95%-KI: [69; 87]) und in der mITT-Population bei 83 % (95%-KI: [73; 91]). Hinsichtlich der ORR bewertet durch den zentralen Gutachter lag die ORR in der FAS-Population bei 64 % (95%-KI: [53; 75]) und in der mITT-Population bei 68 % (95%-KI: [56; 78]).

Hinsichtlich der Studienteilnehmer mit TFL konnten den Unterlagen des pU separate Daten nur für die ORR bewertet durch den Prüfarzt in der mITT-Population entnommen werden. 14 von 16 (88 %) Studienteilnehmern zeigten demnach ein objektives Ansprechen (siehe auch Tabelle 15 und Tabelle 16).

Krankheitsbild PMBCL

Daten zur ORR konnten den Unterlagen des pU beim Krankheitsbild PMBCL nur für ORR bewertet durch den Prüfarzt in der mITT-Population entnommen werden. 6 von 8 (75 %) Studienteilnehmern zeigten ein objektives Ansprechen (siehe auch Tabelle 15 und Tabelle 16).

Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – FAS-Population

ZUMA-1: Phase II FAS-Population ¹⁾ Lymphom-Entität	DLBCL (N = 81) ¹⁾	TFL (N = 21) ¹⁾	PMBCL (N = 9) ¹⁾	Total (N = 111) ¹⁾
ORR bewertet durch den Prüfarzt				
Studienteilnehmer mit objektivem Ansprechen ²⁾ (CR oder PR), n (%)	64 (79)			86 (77)
Studienteilnehmer mit CR ²⁾	41 (51)	k. A.	k. A.	61 (55)
Studienteilnehmer mit PR ²⁾	23 (28)			25 (23)
ORR ²⁾ , in Prozent [95%-KI] ³⁾	79 [69; 87] ⁵⁾	k. A.	k. A.	77 [69; 85] ⁵⁾

ZUMA-1: Phase II FAS-Population ¹⁾ Lymphom-Entität	DLBCL (N = 81) ¹⁾	TFL (N = 21) ¹⁾	PMBCL (N = 9) ¹⁾	Total (N = 111) ¹⁾
ORR bewertet durch den zentralen Gutachter				
Studienteilnehmer mit objektivem Ansprechen ⁴⁾ (CR oder PR), n (%)	52 (64)	k. A.	k. A.	73 (66)
Studienteilnehmer mit CR ⁴⁾	37 (46)			52 (47)
Studienteilnehmer mit PR ⁴⁾	15 (19)			21 (19)
ORR ⁴⁾ , in Prozent [95%-KI] ⁵⁾	64 [53; 75] ⁵⁾	k. A.	k. A.	66 [56; 75] ⁵⁾

¹⁾ Die Stichprobengröße bezieht sich auf die FAS-Population. Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmer. Ein Studienteilnehmer galt als eingeschlossen, wenn er die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte.

²⁾ Bewertet durch den Prüfarzt. Die Studie ZUMA-1 war eine multizentrische Studie.

³⁾ Das 95%-KI wurde mit der Clopper-Pearson-Methode geschätzt.

⁴⁾ Bewertet durch den zentralen Gutachter. Die Studie ZUMA-1 war eine multizentrische Studie.

⁵⁾ Entsprechend der statistischen Hypothese (siehe 2.5.4) wurde gegen eine festgelegte Schwelle von $ORR \leq 0,2$ getestet. Das Ergebnis war signifikant mit einem p-Wert von $p < 0,0001$.

Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; ORR: objektive Ansprechrate; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PR: partielles Ansprechen; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (bewertet durch den Prüfarzt) in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – mITT-Population

ZUMA-1: Phase II mITT-Population ¹⁾ Lymphom-Entität	DLBCL (N = 77) ¹⁾	TFL (N = 16) ¹⁾	PMBCL (N = 8) ¹⁾	Total (N = 101) ¹⁾
ORR bewertet durch den Prüfarzt				
Studienteilnehmer mit objektivem Ansprechen ²⁾ (CR oder PR), n (%)	64 (83)	14 (88)	6 (75)	84 (83)
Studienteilnehmer mit CR ²⁾	41 (53)	12 (75)	6 (75)	59 (58)
Studienteilnehmer mit PR ²⁾	23 (30)	2 (13)	0	25 (25)
ORR ²⁾ , in Prozent [95%-KI] ³⁾	83 [73; 91] ⁵⁾	k. A.	k. A.	83 [74; 90] ⁵⁾
ORR bewertet durch den zentralen Gutachter				
Studienteilnehmer mit objektivem Ansprechen ⁴⁾ (CR oder PR), n (%)	52 (68)	k. A.	k. A.	73 (72)
Studienteilnehmer mit CR ⁴⁾	37 (48)			52 (51)
Studienteilnehmer mit PR ⁴⁾	15 (19)			21 (21)
ORR ⁴⁾ , in Prozent [95%-KI] ⁵⁾	68 [56; 78] ⁵⁾	k. A.	k. A.	72 [62; 81] ⁵⁾

¹⁾ Die Stichprobengröße bezieht sich auf die FAS-Population. Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmer. Ein Studienteilnehmer galt als eingeschlossen, wenn er die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte.

²⁾ Bewertet durch den Prüfarzt. Die Studie ZUMA-1 war eine multizentrische Studie.

³⁾ Das 95%-KI wurde mit der Clopper-Pearson-Methode geschätzt.

⁴⁾ Bewertet durch den zentralen Gutachter. Die Studie ZUMA-1 war eine multizentrische Studie.

⁵⁾ Entsprechend der statistischen Hypothese (siehe 2.5.4) wurde gegen eine festgelegte Schwelle von $ORR \leq 0,2$ getestet. Das Ergebnis war signifikant mit einem p-Wert von $p < 0,0001$.

Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; ORR: objektive Ansprechrate; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PR: partielles Ansprechen; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom

2.6.4 Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der ZUMA-1-Studie nur bei Kohorte 3 erfasst. Daten zu Kohorte 3 sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.

2.6.5 Sicherheit

Für den Endpunkt Sicherheit werden die Daten aus der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) herangezogen. Da beim Addendum zur Updateanalyse keine Ausgaben des verwendeten Statistikprogramms vorlagen, waren teils Angaben zu UE für diesen Datenschnitt nicht verfügbar. In diesen Fällen wurde auf Ergebnisse der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017) zurückgegriffen, was entsprechend kenntlich gemacht wurde.

Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf die Sicherheitspopulation. Die Sicherheitspopulation umfasst alle Studienteilnehmer, die jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben (Phase I: N = 7, Phase II: N = 101).

UE wurden vom Zeitpunkt der Leukapherese (bei SUE schon ab Screening) bis zum Monat 3 nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel vollständig und umfassend gemäß MedDRA erhoben. Anschließend wurden bis 24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel ausgewählte (S)UE erfasst (neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten).

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag für Phase I bei 12,8 Monaten (Spanne: 0,6 bis 25,8 Monate) und für Phase II bei 11,3 Monaten (Spanne: 0,3 bis 19,9 Monate) bei Studienteilnehmern mit DLBCL. Für Studienteilnehmer mit TFL und PMBCL konnten aus den Unterlagen des pU keine Daten entnommen werden (siehe Tabelle 9). Weiterhin konnte den Unterlagen des pU nicht entnommen werden, wie viel Probanden vorzeitig aus der Aufzeichnung der UE ausschieden, da sie beispielsweise einen Krankheitsprogress erlitten.

Hinsichtlich der Studienmedikation haben alle Studienteilnehmer der Sicherheitspopulation eine konditionierende Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin erhalten, wobei es zu einer Dosis-Abweichung (definiert als $\pm 10\%$ der geplanten Dosis) bei einem Studienteilnehmer bei Cyclophosphamid in Phase II kam (unklar, ob der Studienteilnehmer an TFL oder PMBCL erkrankt war). Alle Studienteilnehmer der Sicherheitspopulation erhielten Axicabtagen-Ciloleucel; eine Abweichung (definiert als $\pm 10\%$ der geplanten Dosis) trat bei 2 Studienteilnehmern in Phase I auf (DLBCL) und bei einem Studienteilnehmer in Phase II (unklar, ob der Studienteilnehmer an TFL oder PMBCL erkrankt war).

Unerwünschte Ereignisse

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Alle Studienteilnehmer der Sicherheitspopulation erlitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Ein UE CTCAE-Grad ≥ 3 trat in Phase I bei allen Studienteilnehmern mit DLBCL auf und in Phase II bei nahezu allen (97 % (n = 75)). Teilnehmer mit TFL erlitten ebenso fast alle ein UE CTCAE-Grad ≥ 3 (94 % (n = 15)).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei mindestens der Hälfte der Studienteilnehmer auf (Phase I: DLBCL n = 5 (71 %), Phase II: DLBCL n = 41 (53 %), TFL n = 9 (56 %)).

Krankheitsbild PMBCL

Alle Studienteilnehmer mit PMBCL der Sicherheitspopulation erlitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 (100 % (n = 8)). SUE traten bei der Hälfte der Studienteilnehmer auf (n = 4 (50 %)).

Tabelle 17: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
UE ¹⁾	7 (100)	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ¹⁾	7 (100)	75 (97)	15 (94)	8 (100)	98 (97)
SUE ¹⁾	5 (71)	41 (53)	9 (56)	4 (50)	54 (53)

¹⁾ UE beziehen sich hier auf therapiebedingte UE, die definiert sind als alle UE, die nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Umfassend wurden UE bis 3 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst, anschließend wurden gezielte UE bis 24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst. Aus den Unterlagen des pU ließen sich keine getrennten Angaben nach Studienabschnitten entnehmen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

Unerwünschte Ereignisse während der Studienabschnitte

Unerwünschte Ereignisse wurden bei der Darstellung der Ergebnisse überwiegend als therapiebedingte UE zusammengefasst. Diese sind definiert als alle UE, die nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Für den Studienabschnitt vor der konditionierenden Chemotherapie wurden UE zusammengefasst dargestellt, die sich auf eine Inzidenz am Tag der Leukapherese oder am Tag danach beziehen.

Weitere Einteilungen in zeitliche Studienabschnitte (z. B. konditionierende Chemotherapie bis Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel oder Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis 3 Monate nach Infusion) konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden. UE, die durch den Prüfarzt einem Studienereignis zugeschrieben wurden (UE im Zusammenhang mit Leukapherese, konditionierender Chemotherapie oder Axicabtagen-Ciloleucel), werden nicht als valide angesehen und daher nicht dargestellt.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Im zeitlichen Zusammenhang mit der Leukapherese traten bei knapp der Hälfte der Studienteilnehmer mit DLBCL UE auf (Phase I: n = 4 (50 %), Phase II: n = 37 (46 %)). Einen Schweregrad von \geq Grad 3 erreichten mindestens 10 % der Studienteilnehmer mit DLBCL (Phase I: n = 1 (13 %), Phase II: n = 11 (14 %)). Informationen zu SUE konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden.

Ebenso konnten keine separaten Daten zum Krankheitsbild TFL identifiziert werden.

Krankheitsbild PMBCL

Zum Krankheitsbild PMBCL ließen sich den Unterlagen des pU keine Daten zu einzelnen Studienabschnitten identifizieren.

Tabelle 18: Zusammenfassung der UE aufgeteilt nach Studienabschnitten in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017) – FAS-Population

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I DLBCL (N = 8)	Phase II			
		DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Total (N = 111)
UE am Tag der Leukapherese und einen Tag danach					
UE	4 (50)	37 (46)	k. A.	k. A.	49 (44)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	1 (13)	11 (14)	k. A.	k. A.	13 (12)
SUE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UE ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel					
UE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UE ab Beginn der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis 3 Monate nach Infusion					
UE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms sowie CTCAE-Grad ≥ 3

Für die UE nach Systemorganklassen und Preferred Terms ließen sich für die Lymphom-Entitäten TFL und PMBCL keine separaten Daten aus den Unterlagen des pU entnehmen. Daher werden im Folgenden die Daten für DLBCL zusammengefasst.

Darüber hinaus blieb unklar, wie lange die Zeiträume für die Aufzeichnung der Daten waren. Gezielte UE wurden länger als 3 Monate aufgezeichnet. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, auf welchen Zeitraum der UE-Erfassung sich die Ergebnisse beziehen. Unklar ist, wie lange die Dauer genau für welche UE war. Einzig die generellen Nachbeobachtungszeiträume ab Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel für Studienteilnehmer mit DLBCL liegen vor (siehe Tabelle 9).

Krankheitsbild DLBCL

Am häufigsten (mehr als 70 % der Studienteilnehmer mit DLBCL in Phase II) traten Erkrankungen folgender Systemorganklassen (nach MedDRA) auf: Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems (v. a. Anämie), Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (v. a. Pyrexie), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums sowie Gefäßerkrankungen. Details finden sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: UE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Studienteilnehmer sowie UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz von $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL ³⁾ (N = 16)		PMBCL ³⁾ (N = 8)		Total (N = 101)	
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	UE Gesamt	UE \geq Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE \geq Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE \geq Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE \geq Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE \geq Grad 3 ⁴⁾
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems¹⁾	6 (86)	6 (86)	69 (90)	60 (78)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	91 (90)	79 (78)
Anämie	4 (57)	4 (57)	55 (71)	36 (47)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	68 (67)	45 (45)
Neutropenie	3 (43)	3 (43)	34 (44)	30 (39)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	46 (46)	40 (40)
Thrombozytopenie	2 (29)	2 (29)	29 (38)	20 (26)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	36 (36)	24 (24)
Febrile Neutropenie	4 (57)	4 (57)	26 (34)	23 (30)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	34 (34)	30 (30)
Leukopenie	-	-	18 (23)	15 (19)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	21 (21)	18 (18)
Lymphopenie	-	-	8 (10)	7 (9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10 (10)	8 (8)
Herzerkrankungen	4 (57)	-	55 (71)	7 (91)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	70 (69)	10 (10)
Tachykardie	3 (43)	-	31 (40)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	40 (40)	-
Sinus-Tachykardie	-	-	20 (26)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	22 (22)	-
Augenerkrankung	-	-	-	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12 (12)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (86)	-	65 (84)	7 (9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	87 (86)	10 (10)
Nausea	3 (43)	-	44 (57)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	60 (59)	-
Diarrhö	5 (71)	-	33 (43)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	43 (43)	-
Obstipation	2 (29)	-	22 (29)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	30 (30)	-
Erbrechen	3 (43)	-	22 (29)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	34 (34)	-

MedDRA Systemorganklasse, <i>Preferred Term</i>	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL ³⁾ (N = 16)		PMBCL ³⁾ (N = 8)		Total (N = 101)	
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾
Abdominalschmerz	-	-	12 (16)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	15 (15)	-
Trockener Mund	2 (29)	-	8 (10)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	11 (11)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (100)	4 (57)	73 (95)	14 (18)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	95 (94)	19 (19)
Pyrexie	7 (100)	3 (43)	66 (86)	9 (12)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	87 (86)	13 (13)
Fatigue	5 (71)	-	40 (52)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	52 (51)	-
Schüttelfrost	-	-	32 (42)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	39 (39)	-
peripheres Ödem	2 (29)	-	17 (22)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	19 (19)	-
Erkrankungen des Immunsystems	2 (29)	-	11 (14)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	15 (15)	-
Hypogammaglobulinämie	2 (29)	-	10 (13)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	13 (13)	-
Infektionen und Infestationen¹⁾	4 (57)	4 (57)	31 (40)	19 (25)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	40 (40)	25 (25)
Herpes Zoster	2 (29)	-	-	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-
Lungeninfektion	2 (29)	2 (29)	-	5 (6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	6 (6)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrenstechnische Komplikationen	4 (57)	-	11 (14)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	14 (14)	-
Infusionsbedingte Reaktionen	2 (29)	-	-	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-
Untersuchungen	7 (100)	4 (57)	49 (64)	36 (47)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	61 (60)	44 (44)
Neutrophilenzahl vermindert	2 (29)	2 (29)	26 (34)	25 (32)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	33 (33)	32 (32)

MedDRA Systemorganklasse, <i>Preferred Term</i>	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL ³⁾ (N = 16)		PMBCL ³⁾ (N = 8)		Total (N = 101)	
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾
Thrombozytenzahl vermindert	2 (29)	2 (29)	23 (30)	13 (17)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	28 (28)	15 (15)
Leukozytenzahl vermindert	2 (29)	2 (29)	23 (30)	22 (29)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	31 (31)	29 (29)
Lymphozytenzahl vermindert	2 (29)	2 (29)	15 (19)	15 (19)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	21 (21)	21 (21)
Alanin-Aminotransferase erhöht	3 (43)	-	14 (18)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	19 (19)	5 (5)
Gewicht vermindert	-	-	12 (16)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	16 (16)	-
Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (43)	2 (29)	11 (14)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	16 (16)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (100)	5 (71)	65 (84)	30 (39)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	85 (84)	37 (37)
Verminderter Appetit	5 (71)	-	37 (48)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	50 (50)	-
Hypoalbuminämie	2 (29)	-	31 (40)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	41 (41)	-
Hypokalzämie	2 (29)	-	29 (38)	5 (6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	41 (41)	6 (6)
Hypokaliämie	2 (29)	-	25 (32)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	33 (33)	-
Hyponatriämie	4 (57)	2 (29)	23 (30)	10 (13)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	34 (34)	10 (10)
Hypophosphatämie	3 (43)	2 (29)	22 (29)	14 (18)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	28 (28)	18 (18)
Hyperglykämie	-	-	14 (18)	4 (5)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	20 (20)	5 (5)
Hypomagnesiämie	2 (29)	-	13 (17)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	18 (18)	-
Dehydration	3 (43)	-	-	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10 (10)	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	6 (86)	-	45 (58)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	56 (55)	-
Rückenschmerzen	2 (29)	-	12 (16)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	14 (14)	-

MedDRA Systemorganklasse, <i>Preferred Term</i>	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL ³⁾ (N = 16)		PMBCL ³⁾ (N = 8)		Total (N = 101)	
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾
Muskelschwäche	3 (43)	-	11 (14)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	14 (14)	-
Arthralgie	-	-	10 (13)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	11 (11)	-
Myalgie	3 (43)	-	10 (13)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	13 (13)	-
Schmerzen in den Extremitäten	-	-	8 (10)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12 (12)	-
Nackenschmerzen	3 (43)	-	-	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-
Erkrankungen des Nervensystems¹⁾	7 (100)	4 (57)	62 (81)	19 (25)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	84 (83)	28 (28)
Kopfschmerz	3 (43)	-	35 (45)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	47 (47)	-
Enzephalopathie	5 (71)	3 (43)	28 (36)	16 (21)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	35 (35)	21 (21)
Tremor	4 (57)	-	23 (30)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	29 (29)	-
Aphasie	-	-	14 (18)	6 (8)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	18 (18)	8 (8)
Schwindel	-	-	12 (16)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	22 (22)	-
Somnolenz	3 (43)	2 (29)	11 (14)	6 (8)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	15 (15)	7 (7)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (43)	-	39 (51)	9 (12)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	49 (49)	13 (13)
Verwirrter Zustand	-	-	20 (26)	7 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	28 (28)	10 (10)
Angstzustände	-	-	10 (13)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	14 (14)	-
Schlaflosigkeit	-	-	9 (12)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12 (12)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	26 (34)	5 (6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	31 (31)	7 (7)
akute Nierenschädigung	-	-	-	4 (5)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-

MedDRA Systemorganklasse, <i>Preferred Term</i>	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)		Phase II							
	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	DLBCL (N = 77)		TFL ³⁾ (N = 16)		PMBCL ³⁾ (N = 8)		Total (N = 101)	
UE Gesamt			UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3 ⁴⁾	UE Gesamt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	6 (86)	4 (57)	54 (70)	13 (17)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	72 (71)	16 (16)
Hypoxie	4 (57)	3 (43)	25 (32)	9 (12)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	30 (30)	9 (9)
Husten	3 (43)	-	22 (29)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	29 (29)	-
Atemnot	3 (43)	-	14 (18)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	20 (20)	-
Pleuraerguss	3 (43)	-	12 (16)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	14 (14)	-
Oropharyngealer Schmerz	2 (29)	-	-	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-
Lungenödem	2 (29)	-	-	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	-	25 (32)	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	32 (32)	-
Gefäßerkrankungen	3 (43)	-	55 (71)	14 (18)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	69 (68)	19 (19)
Hypotonie	3 (43)	-	46 (60)	11 (14)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	60 (59)	14 (14)
Hypertonie	-	-	11 (14)	5 (6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	16 (16)	8 (8)

¹⁾ Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 19.0. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03. Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, die definiert sind als alle UE, die nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Umfassend wurden UE bis 3 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst, anschließend wurden gezielte UE bis 24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst. Dazu gehörten: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.

²⁾ Für die Sicherheitsdaten aus Phase I konnten aus den Unterlagen des pU keine Daten für den Update-Datenschnitt entnommen werden. Es werden daher für Phase I die Daten des Primärdatenschnitts (DCO: 27.01.2017) dargestellt.

³⁾ Eine getrennte Darstellung der UE nach Entität liegt nicht vor.

⁴⁾ Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3, 4 und 5 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade ≥ 3 erfolgte durch eigene Berechnungen.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 10 % und ≤ 1 Studienteilnehmer bzw. < 5 % und ≤ 1 Studienteilnehmer bei UE CTCAE-Grad ≥ 3; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Terms

Daten zu SUE nach Preferred Terms (MedDRA) ließen sich für die Lymphom-Entitäten TFL und PMBCL nicht separat aus den Unterlagen des pU entnehmen. Die extrahierten Daten für das Krankheitsbild DLBCL lagen außerdem nicht für den Datenschnitt der Updateanalyse vor, sondern nur für die Primäranalyse (DCO: 27.01.2017).

Krankheitsbild DLBCL

Die 3 häufigsten SUE bei Studienteilnehmern mit DLBCL (Phase II) waren Enzephalopathie (19 % (n = 15)), Pyrexie (9 % (n = 7)) und febrile Neutropenie (6 % (n = 5)).

Tabelle 20: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer nach Preferred Terms zum Zeitpunkt der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017) – Sicherheitspopulation

MedDRA Preferred Term Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%) ¹⁾	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Jegliches SUE	5 (71)	41 (53)	k. A. ²⁾	k. A. ²⁾	52 (51) ³⁾
Enzephalopathie	-	15 (19)	k. A.	k. A.	18 (18)
Pyrexie	-	7 (9)	k. A.	k. A.	8 (8)
Verwirrter Zustand	-	4 (5)	k. A.	k. A.	6 (6)
Febrile Neutropenie	-	5 (6)	k. A.	k. A.	5 (5)
B-Zell-Lymphom	-	4 (5)	k. A.	k. A.	-
Ejektionsfraktion vermindert	-	4 (5)	k. A.	k. A.	-
Lungeninfektion	2 (29)	4 (5)	k. A.	k. A.	5 (5)

¹⁾ Es konnten aus den Unterlagen des pU nur Angaben zum Zeitpunkt der Primäranalyse identifiziert werden.

²⁾ Für den Datenschnitt der Primäranalyse liegen keine Daten vor. Bei der Updateanalyse erlitten 56 % (n = 9) der Studienteilnehmer mit TFL und 50 % (n = 4) der Studienteilnehmer mit PMBCL ein SUE.

³⁾ Diese Angabe unterscheidet sich von der Angabe in Tabelle 17, weil sich die Angaben auf die Primäranalyse beziehen und nicht auf die Updateanalyse (wie in Tabelle 17).

Abkürzungen: -: Inzidenz $< 5\%$ und ≤ 1 Studienteilnehmer; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

UE von speziellem Interesse

UE von speziellem Interesse wurden vom pU unterteilt in UE mit identifiziertem Risiko, UE mit potentielltem Risiko und UE von besonderem Interesse. Daten zu diesen UE ließen sich für die Lymphom-Entitäten TFL und PMBCL nicht separat aus den Unterlagen des pU entnehmen (außer zusammenfassende Werte für CRS und neurologische Ereignisse). Vereinzelt Angaben zu TFL und PMBCL werden dennoch aufgelistet, wenn diese im Studienbericht identifizierbar waren. Die Daten beziehen sich auf den Datenschnitt der Updateanalyse.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

UE mit identifiziertem Risiko

UE mit identifiziertem Risiko umfassten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine-release syndrome, CRS), neurologische Ereignisse, Zytopenien, Infektionen, B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie.

Das CRS schließt unter anderem folgende Symptome ein: Fieber, febrile Neutropenie, Hypotonie, akutes Kapillarlecksyndrom, erhöhter Kreatinin-Spiegel, Niereninsuffizienz, Hypoxie und Pleuraerguss. Die einzelnen Symptome des CRS werden gemäß CTCAE Version 4.03 eingestuft und in Tabelle 21 dargestellt. Die Inzidenz und die Einteilung in den Schweregrad als Syndrom erfolgte anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014 [23]. Generell trat das CRS bei der Mehrheit der DLBCL-Studienteilnehmer mit DLBCL (Phase I: 86 % (n = 6), Phase II: 95 % (n = 73)) und TFL (81 % (n = 13)) auf. Die 3 häufigsten Symptome waren dabei Pyrexie, Hypotonie und Hypoxie. Die wenigsten dieser Symptome erreichten einen Schweregrad von \geq Grad 3 (Phase I: 14 % (n = 1), Phase II (DLBCL): 14 % (n = 11)).

Neurologische Ereignisse traten ebenso bei der Mehrheit der Studienteilnehmer mit DLBCL (Phase I: 86 % (n = 6), Phase II: 65 % (n = 50)) und TFL (75 % (n = 12)) auf. Die 3 häufigsten Symptome waren dabei Enzephalopathie, Tremor und verwirrter Zustand. 57 % (n = 4) in der Phase I und 26 % (n = 20) in der Phase II (DLBCL) der UE erreichten einen Schweregrad von CTCAE-Grad \geq 3 (Details siehe Tabelle 21).

Zu den UE mit identifiziertem Risiko gehörten auch die Zytopenien, die Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämien umfassten. Aus den Studienunterlagen geht das Auftreten dieser 3 UE hervor sowie das anhaltende Auftreten ($>$ 30 Tage). Thrombozytopenien traten bei der Mehrheit der Studienteilnehmer mit DLBCL auf (Phase I: 57 % (n = 4), Phase II: 65 % (n = 50)), die meist auch einen Schweregrad \geq Grad 3 erreicht haben (Phase I: 57 % (n = 4), Phase II: 43 % (n = 33)) und/oder oft auch langanhaltend waren (Phase I: 43 % (n = 3), Phase II: 29 % (n = 22)).

Neutropenien erlitten nahezu alle Studienteilnehmer mit DLBCL und diese erreichten dann auch mindestens einen Schweregrad \geq Grad 3 (Phase I: 86 % (n = 6), Phase II: 87 % (n = 67)). In Phase I hatten 3 (43 %) Studienteilnehmer und in Phase II hatten 32 (42 %) Studienteilnehmer eine anhaltende Neutropenie.

Bezüglich der Anämien erlitten 4 (57 %) Studienteilnehmer der Phase I und 55 (71 %) Studienteilnehmer der Phase II ein solches UE. Bei den meisten der betroffenen Studienteilnehmer erreichte die Anämie einen Schweregrad \geq Grad 3 (Phase I: 57 % (n = 4), Phase II: 47 % (n = 36)) und bei ungefähr der Hälfte der betroffenen Studienteilnehmer war die Anämie auch langanhaltend (Phase I: 29 % (n = 2), Phase II: 38 % (n = 29)).

Infektionen wurden vom pU auch als UE mit identifiziertem Risiko definiert. Daten für die Infektionen konnten nur für Phase II aus den Unterlagen des pU entnommen werden. Das Auftreten von Infektionen betraf je nach Infektionsart zwischen 4 % und 29 % der Studienteilnehmer (bakterielle Infektionen: 17 % (n = 13), virale Infektionen: 19 % (n = 15), opportunistische Infektionen: 4 % (n = 3) und andere Infektionen: 29 % (n = 22)).

Bezüglich der B-Zell-Aplasie weisen die Daten einige Unklarheiten auf. So weicht die Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen die B-Zell-Aplasie ermittelt wurde, zwischen Primär- und Updateanalyse zu Baseline stark voneinander ab (Primäranalyse n = 80, Updateanalyse: n = 33).

Die Aussagekraft ist daher sehr eingeschränkt und die entsprechenden Daten werden nicht dargestellt.

Die Daten zu Hypogammaglobulinämie wurden nach Preferred Terms erfasst und sind bereits in Tabelle 19 berücksichtigt (Phase I: 29 % (n = 2), Phase II: 13 % (n = 10), kein UE ≥ Grad 3).

Tabelle 21: UE¹⁾ von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz ≥ 5 % und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)³⁾					
CRS³⁾					
Jeglicher Schweregrad	6 (86)	73 (95)	13 (81)	8 (100)	94 (93)
Schweregrad ≥ 3³⁾	-	11 (14)	1 (6)	-	12 (12)
Pyrexie	5 (71)	58 (75)	k. A.	k. A.	77 (76)
Hypotonie	3 (43)	35 (45)	k. A.	k. A.	41 (41)
Hypoxie	-	18 (23)	k. A.	k. A.	22 (22)
Tachykardie	2 (29)	17 (22)	k. A.	k. A.	21 (21)
Schüttelfrost	-	16 (21)	k. A.	k. A.	20 (20)
Sinus-Tachykardie	-	8 (10)	k. A.	k. A.	9 (9)
Kopfschmerzen	-	4 (5)	k. A.	k. A.	5 (5)
Myalgie	-	4 (5)	k. A.	k. A.	-
Neurologische Ereignisse¹⁾					
Jegliche neurologischen Ereignisse					
Jeglicher Schweregrad	6 (86)	50 (65)	12 (75)	3 (38)	65 (64)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	20 (26)	6 (38)	3 (38)	29 (29)
Enzephalopathie	5 (71)	28 (36)	k. A.	k. A.	35 (35)
Tremor	4 (57)	23 (30)	k. A.	k. A.	29 (29)
Verwirrter Zustand	-	20 (26)	k. A.	k. A.	28 (28)
Aphasie	-	14 (18)	k. A.	k. A.	18 (18)
Somnolenz	2 (29)	11 (14)	k. A.	k. A.	15 (15)
Agitation	-	6 (8)	k. A.	k. A.	9 (9)
Gedächtnisstörungen	-	6 (8)	k. A.	k. A.	8 (8)
Geistige Statusänderungen	-	5 (6)	k. A.	k. A.	6 (6)
Dysarthrie	-	-	k. A.	k. A.	5 (5)
Halluzinationen	-	4 (5)	k. A.	k. A.	-
Krampfanfälle	-	4 (5)	k. A.	k. A.	-
Zypopenien¹⁾					
Thrombozytopenie⁴⁾	-	-	k. A.	k. A.	-
Jeglicher Schweregrad	4 (57)	50 (65)	k. A.	k. A.	62 (61)

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	33 (43)			39 (39)
Thrombozytopenie	2 (29)	29 (38)	k. A.	k. A.	36 (36)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (29)	23 (30)	k. A.	k. A.	28 (28)
Anhaltende⁵⁾ Thrombozytopenie⁴⁾ Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	3 (43)⁷⁾ 3 (43)⁷⁾	36 (47) 22 (29)	k. A.	k. A.	44 (44) 26 (26)
Anhaltende Thrombozytopenie	k. A.	20 (26)	k. A.	k. A.	24 (24)
Anhaltende Thrombozytenzahl vermindert	k. A.	16 (21)	k. A.	k. A.	20 (20)
Neutropenie⁶⁾ Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	6 (86)⁷⁾ 6 (86)⁷⁾	67 (87) 63 (82)	k. A.	k. A.	86 (85) 79 (78)
Neutropenie	3 (43)	34 (44)	k. A.	k. A.	46 (46)
Febrile Neutropenie	4 (57)	26 (34)	k. A.	k. A.	34 (34)
Neutrophilenzahl vermindert	2 (29)	26 (34)	k. A.	k. A.	33 (33)
Anhaltende⁵⁾ Neutropenie⁶⁾ Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	3 (43)⁷⁾ 2 (29)⁷⁾	32 (42) 25 (32)	k. A.	k. A.	40 (40) 31 (31)
Anhaltende Neutropenie	k. A.	18 (23)	k. A.	k. A.	23 (23)
Anhaltende febrile Neutropenie	k. A.	5 (6)	k. A.	k. A.	6 (6)
Anhaltende Neutrophilenzahl vermindert	k. A.	13 (17)	k. A.	k. A.	17 (17)
Anämie Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)⁷⁾ 4 (57)⁷⁾	55 (71) 36 (47)	k. A.	k. A.	68 (67) 45 (45)
Anhaltende⁵⁾ Anämie Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (29)⁷⁾ 2 (29)⁷⁾	29 (38) 14 (18)	k. A.	k. A.	35 (35) 16 (16)
Anhaltendes UE CTCAE- Grad ≥ 3	-	-	k. A.	k. A.	-
Infektionen					
Bakterielle Infektionen Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	k. A.	13 (17) 7 (9)	k. A.	k. A.	14 (14) 8 (8)

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Clostridium-difficile-Infektion	k. A.	5 (6)	k. A.	k. A.	5 (5)
Virale Infektionen Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	k. A.	15 (19) 5 (6)	k. A.	k. A.	17 (17) 5 (5)
Herpes Zoster	2 (29)	-	k. A.	k. A.	5 (5)
Opportunistische Infektionen Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	k. A.	- -	k. A.	k. A.	5 (5) -
Andere Infektionen Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	k. A.	22 (29) 14 (18)	k. A.	k. A.	30 (30) 19 (19)
Pneumonie	k. A.	6 (8)	k. A.	k. A.	8 (8)
Lungeninfektion	2 (29)	6 (8)	k. A.	k. A.	7 (7)
Infektion der oberen Atemwege	-	5 (6)	k. A.	k. A.	7 (7)
Harnwegsinfektion	-	5 (6)	k. A.	k. A.	7 (7)
Sinusitis	-	-	k. A.	k. A.	5 (5)

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 19.0. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03. Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, die definiert sind als alle UE, die nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Umfassend wurden UE bis 3 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst, anschließend wurden gezielte UE bis 24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst. Dazu gehörten: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.

²⁾ Für die Daten aus Phase I konnten aus den Unterlagen des pU keine Daten für den Update-Datenschnitt entnommen werden. Es werden daher für Phase I die Daten des Primärdatenschnitts (DCO: 27.01.2017) dargestellt.

³⁾ Die Inzidenz und die Einteilung in den Schweregrad als Syndrom erfolgte anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014 [23]; einzelne Symptome, die mit dem CRS assoziiert waren, wurden anhand des CTCAE-Systems berichtet und der Schweregrad erfasst.

⁴⁾ Thrombozytopenie wurde hier mittels der SMQ hämatopoetische Thrombozytopenie identifiziert.

⁵⁾ Andauernde Zytopenien wurden definiert als Grad-3-Zytopenien (Mindestdauer 30 Tage) oder konsekutive Grad-3-Zytopenien mit einer kombinierten Dauer von min. 30 Tagen.

⁶⁾ „Neutropenie“ schließt hier die Preferred Terms febrile Neutropenie, Neutropenie und Neutrophilenzahl vermindert ein.

⁷⁾ Aus Phase I konnten für die Zytopenien vereinzelt Zahlen aus dem Update-Datenschnitt extrahiert werden (DCO: 11.08.2017).

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5 % und ≤ 1 Studienteilnehmer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

UE mit potentielltem Risiko

Folgende UE von speziellem Interesse wurden als UE mit potentielltem Risiko identifiziert:

- Autoimmunstörungen: Es wurden keine Autoimmunreaktionen bzw. -erkrankungen beobachtet (gilt für alle Studienteilnehmer, also nicht nur DLBCL, sondern auch TFL und PMBCL).
- Sekundäre Malignitäten: 2 Studienteilnehmer (beide an DLBCL erkrankt) entwickelten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im Verlauf der Studie ein myelodysplastisches Syndrom (einer in Phase I, einer in Phase II; DCO: 27.01.2017).

- **Immunogenität:** Die Studienteilnehmer wurden für diesen Endpunkt bezüglich der Entwicklung von Antikörpern gegen FMC63 (der parentale murine Antikörper, der für die Entwicklung der Anti-CD19-scFV-Region des CAR-Konstruktes benutzt wurde) sowie gegen bovines Serumalbumin (Spurenverunreinigung) untersucht. Die folgenden Daten beziehen sich auf die Primäranalyse für Phase I und die Updateanalyse der Phase II der ZUMA-1-Studie (Daten konnten für TFL und PMBCL nicht separat den Unterlagen des pU entnommen werden). Bezüglich FMC63 waren alle Testergebnisse für die Studienteilnehmer der Phase I negativ (N = 7). In Phase II zeigten 3 Studienteilnehmer ein positives Ergebnis im Hinblick auf Anti-FMC63-Antikörper zu Studienbeginn (von 96 Getesteten). Alle Studienteilnehmer mit negativem Testergebnis zu Baseline erzielten auch zu Woche 4 und Monat 3 kein positives Testergebnis. Hinsichtlich der Antikörper gegen bovines Serumalbumin wurden in Phase I 4 Studienteilnehmer (von 7) positiv getestet. 1 (von 6) Studienteilnehmer, der zu Baseline ein negatives Testergebnis hatte, hatte im Verlauf ein positives Testergebnis. In Phase II hatten 59 Studienteilnehmer (58 %) insgesamt ein positives Testergebnis (46 mit DLBCL). Es waren bereits 39 (39 %) Studienteilnehmer zu Studienbeginn positiv (32 mit DLBCL) und zeigten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel fluktuierende Spiegel von Antikörpern, ohne dass allergische Immunreaktionen auftraten. Nach Studienbeginn zeigten 20 Studienteilnehmer (20 %), die zu Studienbeginn ein negatives oder kein Testergebnis aufwiesen, ein positives Testergebnis, ebenfalls ohne dass allergische Immunreaktionen auftraten (14 mit DLBCL).
- **Tumorlyse-Syndrom:** 2 Studienteilnehmer erlitten ein Tumorlyse-Syndrom. Einer der beiden Studienteilnehmer (erkrankt an TFL) erlitt das Tumorlyse-Syndrom nach der konditionierenden Chemotherapie und verstarb 2 Tage nach dem Beginn der Chemotherapie. Dieser Studienteilnehmer hat keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten. Der zweite Studienteilnehmer (erkrankt an DLBCL) hatte eine Krankheitsprogression und erlitt im Krankheitsverlauf ein Tumorlyse-Syndrom (Tag 90). Der Studienteilnehmer verstarb im weiteren Verlauf (Tag 163) unter anhaltendem Tumorlyse-Syndrom.

Tabelle 22: UE¹⁾ von speziellem Interesse für potentielle Risiken in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)	Phase II			Total (N = 101)
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	
Autoimmunstörungen	0	0	0	0	0
Sekundäre Malignitäten	1 (14)	1 (1)	0	0	0
Baseline Antikörper gegen Anti-FMC63 ³⁾					
N	7	75	k. A.	k. A.	96
Positives Testergebnis, N (%)	0	3 (4)			3 (3)

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Post-Baseline Antikörper gegen Anti-FMC63 ³⁾ N Positives Testergebnis (mit neg. oder keinem Ergebnis zu Baseline), N (%)	6 0	75 0	k. A.	k. A.	97 0
Baseline Antikörper gegen Anti-BSA ³⁾ N Positives Testergebnis, N (%)	7 4 (57)	74 32 (42)	k. A.	k. A.	94 39 (39)
Post-Baseline Antikörper gegen Anti-BSA ³⁾ N Positives Testergebnis (mit neg. oder keinem Ergebnis zu Baseline), N (%)	6 1 (14)	74 14 (18)	k. A.	k. A.	96 20 (20)
Tumorlyse-Syndrom ⁴⁾	0	1 (1)	0 ⁵⁾	0	1 (1)

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 19.0. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03. Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellsten Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, die definiert sind als alle UE, die nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Umfassend wurden UE bis 3 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl erfasst, anschließend wurden gezielte UE bis 24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl erfasst.

²⁾ Für die Daten aus Phase I konnten aus den Unterlagen des pU keine Daten für den Update-Datenschnitt entnommen werden. Es werden daher für Phase I die Daten des Primärdatenschnitts (DCO: 27.01.2017) dargestellt.

³⁾ Anti-FMC63 und Anti-BSA sind Laborparameter.

⁴⁾ Tumorlyse-Syndrome wurden mittels MedDRA Preferred Terms dokumentiert. Dabei wurde die „narrow version“ des MedDRA queries (SMQ) verwendet.

⁵⁾ Ein Studienteilnehmer (erkrankt an TFL) erlitt das Tumorlyse-Syndrom nach der konditionierenden Chemotherapie und verstarb 2 Tage nach dem Beginn der Chemotherapie. Dieser Studienteilnehmer hat keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl erhalten und zählt daher nicht zur Sicherheitspopulation und wird hier nicht gezählt.

Abkürzungen: BSA: bovines Serumalbumin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

UE von besonderem Interesse

Zu den UE von besonderem Interesse zählten das zerebrale Ödem, kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz und „replication-competent retrovirus (RCR)“. Für die Phase I konnten keine Daten aus dem Datenschnitt der Updateanalyse extrahiert werden, daher werden die Daten zum Zeitpunkt der Primäranalyse dargestellt.

Während der Beobachtungszeit erlitten weder in Phase I noch in Phase II Studienteilnehmer ein Hirnödem (gilt für alle Studienteilnehmer, also nicht nur DLBCL, sondern auch TFL und PMBCL).

Bezüglich der Herzerkrankungen traten kardiale Arrhythmien sehr häufig auf (Phase I: 43 % (n = 3), Phase II: 71 % (n = 55)), die aber überwiegend nicht einen Schweregrad \geq Grad 3 erreichten (Phase I: 0 %, Phase II: 9 % (n = 7)). Herzinsuffizienz trat bei 2 (29 %) Studienteilnehmern der Phase I und 9 (12 %) Studienteilnehmern der Phase II auf. Ungefähr bei der Hälfte der betroffenen Studienteilnehmer erreichte die Schwere des UE einen Schweregrad von \geq Grad 3 (Phase I: 14 % (n = 1), Phase II: 6 % (n = 5)).

Das Testergebnis des „replication-competent retrovirus (RCR)“ war bei allen getesteten Studienteilnehmern negativ.

Tabelle 23: UE¹⁾ von besonderem Interesse (kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz und replication-competent retrovirus) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse (DCO: 11.08.2017) – Sicherheitspopulation

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I ²⁾ DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Zerebrales Ödem					
Zerebrales Ödem	-	-	-	-	-
Kardiale Arrhythmien					
Kardiale Arrhythmien					
Jeglicher Schweregrad	3 (43)	55 (71)	k. A.	k. A.	70 (69)
Schweregrad ≥ 3	-	7 (9)			10 (10)
Tachykardie	-	31 (40)	k. A.	k. A.	40 (40)
Sinus-Tachykardie	-	20 (26)	k. A.	k. A.	22 (22)
Kammerflimmern	-	7 (9)	k. A.	k. A.	9 (9)
Sinusbradykardie	-	5 (6)	k. A.	k. A.	7 (7)
Kammerflattern	-	6 (8)	k. A.	k. A.	6 (6)
Ventrikuläre Arrhythmie	-	-	k. A.	k. A.	5 (5)
Herzinsuffizienz					
Herzinsuffizienz					
Jeglicher Schweregrad	2 (29)	9 (12)	k. A.	k. A.	9 (9)
Schweregrad ≥ 3	-	5 (6)			5 (5)
Lungenödem	2 (29)	6 (8)	k. A.	k. A.	6 (6)
Ejektionsfraktion vermindert	-	4 (5)	k. A.	k. A.	-
„replication-competent retrovirus (RCR)“³⁾					
N	6 (86)	71 (92)	k. A.	k. A.	92 (91)
Positives Testergebnis	-	-	k. A.	k. A.	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 19.0. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03. Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, die definiert sind als alle UE, die nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Umfassend wurden UE bis 3 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst, anschließend wurden gezielte UE bis 24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst.

²⁾ Für die Daten aus Phase I konnten aus den Unterlagen des pU keine Daten für den Update-Datenschnitt entnommen werden. Es werden daher für Phase I die Daten des Primärdatenschnitts (DCO: 27.01.2017) dargestellt.

³⁾ RCR ist ein Laborparameter. Die Testergebnisse zu einem beliebigen Zeitpunkt werden dargestellt. Keiner der getesteten Studienteilnehmer zeigte ein positives Testergebnis. Die wurde in der Tabelle dargestellt.

Abkürzungen: -: Inzidenz $< 5\%$ und ≤ 1 Studienteilnehmer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; RCR: replication-competent retrovirus; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

Krankheitsbild PMBCL

Für das Krankheitsbild PMBCL ließen sich für die UE von speziellem Interesse nur vereinzelt Daten aus den Unterlagen des pU extrahieren. Die Daten sind im Folgenden zusammengefasst.

UE mit identifiziertem Risiko

Alle Studienteilnehmer mit PMBCL erlitten ein CRS (100 % (n = 8)), wovon allerdings keins den Schweregrad \geq Grad 3 erreichte (siehe Tabelle 21).

3 Studienteilnehmer (38 %) erlitten ein neurologisches Ereignis, das einen Schweregrad von \geq Grad 3 erreichte (siehe Tabelle 21).

Angaben zu Zytopenien, Infektionen, B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie ließen sich aus den Unterlagen des pU nicht separat für PMBCL entnehmen.

UE mit potentielltem Risiko

Autoimmunstörungen, sekundäre Malignitäten und Tumorlyse-Syndrome wurden bei Studienteilnehmern mit PMBCL nicht beobachtet. Für den Endpunkt Immunogenität konnten keine Daten separat für PMBCL identifiziert werden (für Details siehe oben bei DLBCL).

UE von besonderem Interesse

Es wurden keine zerebralen Ödeme in der Phase II beobachtet, also auch nicht bei Studienteilnehmern mit PMBCL. Daten zu kardialen Arrhythmien und Herzinsuffizienzen konnten nicht separat für Studienteilnehmer mit PMBCL identifiziert werden. Bezüglich des „replication-competent retrovirus (RCR)“ war bei allen getesteten Studienteilnehmern das Testergebnis in Phase II negativ, also auch bei Studienteilnehmern mit PMBCL (siehe Tabelle 22).

Unerwünschte Ereignisse nach einer erneuten Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel

Es wurden 1 Studienteilnehmer in Phase I und 9 Studienteilnehmer in Phase II (DLBCL: N = 8, PMBCL: N = 1) erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt. Es konnten Daten aus dem Studienbericht (DCO: 27.01.2017) zu den 9 Studienteilnehmern der Phase II entnommen werden. Alle Studienteilnehmer erlitten mindestens ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (100 %). Ein UE Schweregrad \geq Grad 3 erreichten 7 Studienteilnehmer mit DLBCL (88 %) und 1 Studienteilnehmer mit PMBCL (100 %). Es traten 4 SUE auf (DLBCL: 50 %, PMBCL: 0 %).

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Axicabtagen-Ciloleucel

Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der Zulassungspopulation

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der Zulassungspopulation ist generell anzumerken, dass bei der Studienpopulation nur Studienteilnehmer mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 eingeschlossen wurden. Es könnten aber auch Patienten mit einem höheren ECOG-Status mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt werden. Unklar ist, ob die Aussagen der Patienten mit ECOG 0 oder 1 auf Patienten mit höherem ECOG-Status übertragbar sind. Hierzu kann keine Aussage getroffen werden, obwohl die Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Im Folgenden wird für die einzelnen Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL) die Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der Zulassungspopulation einzeln dargestellt.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Die Studienpopulation der ZUMA-1-Studie mit dem Krankheitsbild DLBCL repräsentiert die Zulassungspopulation nur mit Einschränkungen. So liegt das mittlere Erkrankungsalter beim Krankheitsbild DLBCL bei knapp 70 Jahren. In der vorliegenden Studienpopulation liegt das mediane Erkrankungsalter der Studienteilnehmer, die an DLBCL erkrankt sind, bei 56 (Phase I) bzw. 58 (Phase II) Jahren und ist damit deutlich niedriger. Ältere Patienten sind damit unterrepräsentiert. Es wurde also eine eher jüngere und damit auch prognostisch bessere Population untersucht. Bezüglich der Anzahl der vorangehenden Therapien wurde als Einschlusskriterium festgelegt, dass primär refraktäre Erkrankte berücksichtigt werden. Es wurden insgesamt 2 Studienteilnehmer (2 %) eingeschlossen, die primär refraktär waren und somit nur eine systemische Therapie im Vorfeld erhalten haben.

Bezüglich des Krankheitsbildes der TFL ist anzumerken, dass die Studienteilnehmer ebenso im Median jünger waren (61,5 Jahre) als erwartet. Darüber hinaus wich die Diagnostik des Lymphoms zwischen dem Prüfarzt und dem zentralen Labor bei 5 Studienteilnehmern voneinander ab (Daten zur Diagnostik vom zentralen Labor liegen bei 14 Studienteilnehmern der TFL-Population vor). In 4 Fällen diagnostizierte der zentrale Gutachter ein DLBCL und in einem Fall ein anderes Lymphom.

Krankheitsbild PMBCL

Hinsichtlich des Krankheitsbildes PMBCL ist das Geschlechterverhältnis und die Validität der Diagnostik anzumerken. Frauen erkranken häufiger an PMBCL als Männer. In der ZUMA-1-Studie wurden allerdings mehr Männer als Frauen eingeschlossen (63 % (n = 5)). Allerdings ist die Stichprobe aufgrund der kleinen Größe (N = 8) nicht repräsentativ. Darüber hinaus wich die Diagnostik zwischen dem Prüfarzt und dem zentralen Gutachter voneinander ab. 2 Studienteilnehmer (25 %) wurden vom zentralen Gutachter als DLBCL klassifiziert und von 2

weiteren Studienteilnehmern lagen keine Daten vom zentralen Gutachter vor. Die Validität der Diagnostik ist somit bei mindestens 2 Studienteilnehmern fraglich, was bei der kleinen Fallzahl einen relativ großen Anteil ausmacht.

Zulassungsstatus

Axicabtagen-Ciloleucel wurde ohne Besonderheiten für DLBCL und PMBCL zugelassen. Die EMA unterscheidet bei ihren Forderungen nicht hinsichtlich der beiden Krankheitsbilder. Es wurden von der EMA weitere Untersuchungen hinsichtlich der Sicherheit gefordert: Für die ZUMA-1-Studie sollen periodische Sicherheitsupdates vorgelegt werden, das erste innerhalb von 6 Monaten nach Zulassung. Darüber hinaus soll die Langzeit-Sicherheit innerhalb einer Registerstudie durchgeführt werden mit jährlichen Updates, einem 5-Jahres-Studienbericht und einem Abschlussstudienbericht [8].

3.2 Design und Methodik der Studie

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die noch laufende unkontrollierte, offene, multizentrische Studie ZUMA-1 der Phase I und Phase II.

Datenschnitte

Der eingereichte Studienbericht bezieht sich auf den Datenschnitt der Primäranalyse (27.01.2017). Der Datenschnitt war a priori nach 72 Studienteilnehmern (Kohorte 1: DLBCL) und 20 Studienteilnehmern (Kohorte 2: TFL und PMBCL) geplant, die mindestens eine Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 6 Monaten beurteilt wurde. Das Addendum des Studienberichts enthielt einen weiteren nicht a priori festgelegten Datenschnitt (Updateanalyse) vom 11.08.2017, in dem alle eingeschlossenen Studienteilnehmer, die die Studienmedikation erhalten hatten (Phase I: N = 7, Phase II: N = 101), die Möglichkeit hatten, 12 Monate nachverfolgt zu werden. Dem Addendum der Updateanalyse waren keine Tabellen eines statistischen Analyseprogramms zu entnehmen. Die EMA hat bei der Zulassung ebenso beide Datenschnitte vorliegen und hat, wenn möglich, auf die aktuelleren Daten (Updateanalyse) zurückgegriffen [8]. Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenso die Updateanalyse herangezogen, soweit dies möglich war.

Am 2. Dezember 2018 erschien eine Publikation zur ZUMA-1-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit [25], die einen Datenschnitt vom 11.08.2018 enthielt. Dementsprechend wurden die Studienteilnehmer bei diesem Datenschnitt 24 Monate nachverfolgt. Die Datenlage der Publikation war allerdings für die Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung zu lückenhaft, um herangezogen zu werden.

Darstellung der drei Lymphom-Entitäten: DLBCL, TFL und PMBCL

Die vom pU dargestellten Daten in den eingereichten Unterlagen bezogen sich auf Phase I und Phase II. In Phase I wurden ausschließlich Studienteilnehmer mit DLBCL untersucht. In Phase II wurden Studienteilnehmer mit DLBCL (Kohorte 1), TFL und PMBCL (beide zusammen Kohorte 2) untersucht. Es wurden stets Auswertungen separat für Phase I und Phase II dargestellt sowie innerhalb der Phase II separat für Kohorte 1 und Kohorte 2 und beide Kohorten zusammen. Dementsprechend ließen sich die Daten zwischen den Lymphom-Entitäten TFL und PMBCL nicht voneinander trennen. Da es sich beim DLBCL (inklusive TFL) und PMBCL um separate Tumor-

Entitäten handelt [37], werden Nutzensaussagen in der vorliegenden Nutzenbewertung getrennt voneinander getroffen. Fehlende Angaben wurden an den entsprechenden Stellen kenntlich gemacht.

Kohorte 3

Neben der Kohorte 1 und Kohorte 2 wurde im Rahmen der fünften Protokolländerung (am 12. August 2016) Kohorte 3 in die ZUMA-1-Studie aufgenommen. Einerseits sollte bei Kohorte 3 der Einfluss einer medikamentösen Prophylaxe (insbesondere gegen CRS und neurologische Ereignisse) auf die Rate von unerwünschten Ereignissen untersucht werden und andererseits sollte die Veränderung der Lebensqualität untersucht werden. Es wurde geplant, dabei Studienteilnehmer mit Rezidiv oder refraktärem DLBCL, PMBCL oder TFL einzuschließen, die nicht geeignet sind für eine Stammzelltransplantation (bis zu 50 Studienteilnehmer).

Daten zur Kohorte 3 konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden und dementsprechend nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Der EMA lag bereits eine erste Interimsanalyse der Kohorte 3 vor. Daraus ging hervor, dass bereits 34 Studienteilnehmer eine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten, davon waren 7 Studienteilnehmer an TFL erkrankt und 6 Studienteilnehmer an PMBCL [8]. Gerade für das Krankheitsbild der PMBCL hätten 6 zusätzliche Studienteilnehmer die Datenbasis nahezu verdoppelt.

Studienabschnitte und Analysepopulationen

Die ZUMA-1-Studie gliederte sich in verschiedene Abschnitte (siehe Abbildung 1). Nach dem (erfolgreichen) Screening erfolgte die Leukapherese, in der die Leukozyten zur Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel gewonnen wurden. Nach der Herstellung des Arzneimittels (aus den körpereigenen T-Zellen der Studienteilnehmer) erfolgte die Vortherapie mit der konditionierenden Chemotherapie (Beginn 5 Tage vor Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel). Anschließend wurde Axicabtagen-Ciloleucel einmalig infundiert und die Studienteilnehmer für mindestens 7 Tage hospitalisiert (tatsächliche mediane Hospitalisierungsdauer: 14–15 Tage) und im Follow-up in regelmäßigen Abständen (anfangs dichtere Visiten-Abstände) nachverfolgt. Geplant war eine Nachverfolgungsdauer von 15 Jahren.

Während für Phase I der Einschlusszeitpunkt nach einem erfolgreichen Screening und der unterschriebenen Einverständniserklärung erfolgte, galt als Einschlusszeitpunkt in Phase II der Beginn der Leukapherese. Durch den Herstellungsprozess bedingt kommt es zu einer Wartezeit zwischen dem Einschluss in die Studie und der Verabreichung der Infusion (mediane Dauer: 22–23 Tage). Alle eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden als FAS-Population definiert (Phase I: N = 8, Phase II: N = 111) und Studienteilnehmer, die tatsächlich Axicabtagen-Ciloleucel erhielten, wurden als mITT-Population bezeichnet (Phase I: N = 7, Phase II: N = 101). Dementsprechend wurden eingeschlossene Studienteilnehmer, die Axicabtagen-Ciloleucel nicht erhielten (Phase I: n = 1, Phase II: n = 10) in der mITT-Population nicht berücksichtigt. Patienten, die an der ZUMA-1-Studie teilgenommen haben, haben sich aktiv für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel entschieden. Da das Arzneimittel aus den körpereigenen Zellen hergestellt wird, kommt es zu einer Wartezeit zwischen Therapieentscheidung und der Infusion des Arzneimittels. Es kann sein, dass ein Studienteilnehmer während des Herstellungsprozesses verstirbt oder sich sein Gesundheitszustand verschlechtert. Dies ist ein inhärenter Teil der Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel und muss in den Analysen insbesondere für Gesamtmortalität berücksichtigt werden.

Die 11 Studienteilnehmer, die eine Leukapherese erhalten haben, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten, verteilten sich auf die Lymphom-Entitäten unterschiedlich: Phase I: DLBCL n = 1 (13 %), Phase II: DLBCL n = 4 (5 %), TFL n = 5 (24 %), PMBCL n = 1 (11 %). Zu den Unterschieden zwischen den beiden Populationen konnte für TFL und PMBCL keine Aussage getroffen werden, da für die FAS-Population keine Informationen zu den Baseline-Charakteristika vorlagen. Eine mögliche Verzerrung (z. B. schlechtere prognostische Faktoren) durch den Anteil herausgefallener Studienteilnehmer wäre bei Studienteilnehmern mit TFL (24 %) am größten. Angaben zu den beiden Populationen (FAS und mITT) bezüglich der Baseline-Charakteristika lagen für die beiden DLBCL-Stichproben (Phase I und Phase II) vor und erschienen weitgehend vergleichbar.

Klarer wird der Unterschied zwischen den FAS- und mITT-Populationen bei Betrachtung der Todesfälle. Aus den Unterlagen des pU zu den Todesfällen der Phase II geht hervor, dass 8 der 10 Studienteilnehmer verstorben sind (80 %), die eine Leukapherese erhielten, jedoch keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Bei dieser Angabe wurde nicht nach Lymphom-Entität differenziert. In Phase II gab es bei der mITT-Population insgesamt 44 Todesfälle (44 %). Die Studienteilnehmer, die keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, weisen also eine höhere Mortalität auf. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Stichprobengröße der Studienteilnehmer ohne Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel sehr klein ist (N = 10).

Der pU wertet die Wirksamkeitsendpunkte zumeist auf Basis der mITT-Population aus und die Sicherheitsendpunkte auf Basis der Sicherheitspopulation (entspricht der mITT-Population). Die Leukapherese (zur Gewinnung der T-Zellen für die Herstellung) und die konditionierende Chemotherapie (zur Lymphodepletion, siehe auch Fachinformation [20]) sind Teil der Therapie von Axicabtagen-Ciloleucel. Daher sollte dieser Therapieabschnitt bei der Auswertung der Endpunkte berücksichtigt werden. Auswertungen basierend auf der mITT-Population entsprechen nicht dem ITT-Prinzip und sind daher verzerrt. Vereinzelt liegen Sensitivitätsanalysen mit Daten der FAS-Populationen vor.

Zusammenfassende Einschätzung zu Design und Methode der ZUMA-1-Studie

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential der ZUMA-1-Studie aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus erhöhen die fehlenden Informationen zur Charakteristik der eingeschlossenen Studienpopulation (FAS) sowie zu einzelnen Endpunkten (Mortalität und Sicherheit) der hier bewerteten Lymphom-Entitäten die Unsicherheit der Ergebnisse. Außerdem bleibt unklar, warum keine Daten zur Kohorte 3 vorgelegt wurden (in der auch Lebensqualität erhoben wurde) und warum vom pU keine umfassenden Langzeitdaten über 24 Monate eingereicht wurden (obwohl diese bereits publiziert wurden).

Daten zu historischen Kontrollen

Die für dieses Dossier vorgelegte Evidenz umfasst die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-1 sowie der einarmigen Studie SCHOLAR-1 und weiterer publizierter Studien (n = 15) im Rahmen eines historischen Vergleiches. Zur Identifizierung von historischen Vergleichspopulationen führte der pU eine systematische Literaturrecherche durch. Diese Suche ist nachvollziehbar dargelegt und wird als aktuell und valide zur Identifizierung von relevanten Publikationen bewertet. Unklar bleibt jedoch, wann die initiale Recherche erfolgte und ob es womöglich Änderungen in der Recherche gab, da im Modul 4 eine Update-Recherche vom 21.08.2018 berichtet wird.

Der pU legte Auswahlkriterien gemäß PICO-Schema fest, nach denen die Auswahl der historischen Kontrollpopulationen aus dem Studienpool getroffen werden soll. Diese Kriterien, z. B. erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet, sind nachvollziehbar und geeignet. Ein zentrales Einschlusskriterium war das Vorliegen von Daten zu OS oder PFS ein Jahr nach Beginn der Studien.

Historischer Vergleich publizierter Studien vs. ZUMA-1

Die Gegenüberstellung der Wirksamkeitsergebnisse erfolgte für die Studie ZUMA-1 und die 15 identifizierten Studien im Modul 4 mittels meta-analytischer Modelle für zufällige und feste Effekte. Insgesamt legte der pU 15 historische Vergleichspopulationen für die Meta-Analyse vor, davon 6 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln [10,18,30,31,32,40] und 9 Studien mit Daten zur allogenen Stammzelltransplantation [1,3,4,11,13,14,22,34,38]. Insgesamt enthielten 10 Publikationen 1-Jahres-Daten für OS, 9 Publikationen 1-Jahres-Daten für PFS und 6 Publikationen 1-Jahres-Daten für die Ansprechrate. Daten zum OS und/oder PFS nach 2 oder mehr Jahren werden nach Angaben im Modul 4 für einen historischen Vergleich derzeit nicht verwendet, da diese Daten aus der Studie des zu bewertenden Arzneimittels (ZUMA-1) bisher nicht vorliegen.

Die Ergebnisdarstellung im Modul 4 erfolgte differenziert für die 6 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln [10,18,30,31,32,40] und den 9 Studien mit Daten zur allogenen Stammzelltransplantation [1,3,4,11,13,14,22,34,38] im Vergleich zur mITT-Population (n = 101) der ZUMA-1-Studie. Es wird kritisch gesehen, dass die mITT-Population der ZUMA-1-Studie als Vergleichskohorte gewählt und nicht dem konservativen ITT-Prinzip gefolgt wurde. Mögliche Selektionseffekte sind somit nicht auszuschließen. Dies umfasst u. a. den Ausschluss von Patienten mit schlechterem Risikoprofil, da diese nicht mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Dies schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Zudem erfolgte keine differenzierte Betrachtung nach Lymphom-Entität (DLBCL und PMBCL).

Von den 6 Studien [10,18,30,31,32,40] zu den bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wird ausschließlich in der Studie von Eyre et al., 2016 [10] die Gesamtpopulation der Studie für den historischen Vergleich berücksichtigt. Aus den anderen 5 Studien wurden Teilpopulationen ausgewählt, zu denen keine relevanten (prognostischen) Patientencharakteristika, wie z. B. Geschlecht, IPI, Karnofsky-Index, Anzahl der Vortherapien, Zeit seit Diagnose vorhanden sind. In der Studie von Pettengell et al., 2012 [32] wurden gemäß Primärstudie 140 Patienten eingeschlossen, von denen 70 Patienten in den Interventionsarm (Pixantron) zugeteilt wurden. Allerdings wurden für den historischen Vergleich nur 64 der 70 Patienten berücksichtigt. Der Auswahlprozess ist nicht beschrieben und somit nicht nachvollziehbar. Zudem fehlen für die 64 Patienten Angaben zur Patientencharakteristik. Ein Vergleich hinsichtlich der Charakteristik der Populationen war ausschließlich für die Studie von Eyre et al., 2016 [10] möglich. Hier zeigten sich allerdings relevante Unterschiede zur mITT-Population der ZUMA-1-Studie. So sind die Patienten in der ZUMA-1-Studie im Median 8 Jahre jünger als in der Studie von Eyre et al., 2016 [10]. Unterschiede zeigten sich auch hinsichtlich des IPI-Status, wonach ein IPI ≥ 3 für 48 % der Patienten in der ZUMA-1 und bei 73 % der Patienten in der Studie von Eyre et al., 2016 vorlag [10]. Darüber hinaus fehlen in der Studie Angaben zum Erkrankungsstadium. Zudem bestehen inkonsistente Angaben zum ECOG-PS: So werden in der Publikation von Eyre et al., 2016

3 ECOG-PS-Gruppen (ECOG-PS 1–2, 1–2 und 2–4) abgebildet, in der Patienten mehrfach erfasst sind [10].

Von den 9 Studien [1,3,4,11,13,14,22,34,38] zur allogenen Stammzelltransplantation finden sich ausschließlich in der Studie von Lazarus et al., 2010 [22] Angaben zu relevanten (prognostischen) Patientencharakteristika, wie bspw. dem IPI. Die Population von Armand et al., 2008 [1] als mögliche Vergleichskohorte kann hinsichtlich der Vergleichbarkeit zur ZUMA-1-Population nicht beurteilt werden. So fehlen für die Teilpopulation, die für den historischen Vergleich herangezogen wurde (N = 23 [45 %]), Angaben zur Patientencharakteristik. Die Patientenpopulation in der Studie von Avivi et al., 2014 [3] ist im Median 12 Jahre jünger als in der mITT-Population der ZUMA-Studie. Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Studie von Lazarus et al., 2010 [22], Ghobadi et al., 2015 [13], Rigacci et al., 2012 [34] und von Kampen et al., 2011 [38]. Zudem ist das Alter in den Studien zum Teil anders definiert als in der ZUMA-1-Studie, bspw. Alter zum Zeitpunkt der HCT [3]. In 5 der 9 Studien finden sich keine Angaben zum Erkrankungsstadium [1,3,14,34,38].

Zusammenfassend wird der historische Vergleich der Studie ZUMA-1 mit den 15 identifizierten Publikationen aufgrund fehlender Angaben zur Patientencharakteristik und der eingeschränkten Vergleichbarkeit kritisch gesehen. Darüber hinaus wird ebenfalls kritisch gesehen, dass für die Analyse nicht dem konservativen ITT-Prinzip gefolgt wurde. Mögliche Selektionseffekte, wie oben adressiert, sind somit nicht auszuschließen und schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein.

Historischer Vergleich SCHOLAR-1 vs. ZUMA-1

Bei der Studie SCHOLAR-1 handelt es sich um retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Daten zur Untersuchung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL. SCHOLAR-1 enthält Patientendaten aus 4 verschiedenen Studien bzw. Institutionen. Bei den Daten des MD Anderson Cancer Centers (MDACC) und des Specialized Program of Research Excellence (SPORE) der Mayo Clinic and University of Iowa (MC/IA) handelt es sich um retrospektive Beobachtungsstudien. Zusätzlich wurden 2 klinische Studien eingeschlossen: die randomisierte Phase-III-Studie LY.12 der National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) sowie die Phase-III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC). Insgesamt standen 861 Patienten zur Verfügung. In die SCHOLAR-1-Studie wurden Patienten mit DLBCL eingeschlossen, welche refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren. Eine refraktäre Erkrankung lag dann vor, wenn eine der folgenden Definitionen erfüllt war: progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) als bestes Ansprechen auf jegliche Chemotherapie-Linie, stabile Erkrankung (stable disease, SD) als bestes Ansprechen auf ≥ 4 Zyklen der Erstlinien-Therapie oder auf 2 Zyklen einer späteren Therapielinie oder Rezidiv innerhalb von ≤ 12 Monaten nach autologer Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplantation, ASCT). Patienten mussten zuvor mindestens eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper (Ausnahme: CD20-negative Erkrankung) und eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben. Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie einer Diagnose vor dem Jahr 2000 wurden ausgeschlossen (N = 636). Patienten mit rezidiertem DLBCL ohne Stammzelltransplantation oder einer ASCT ≥ 12 Monate waren nicht Bestandteil der Studienpopulation, sind aber Bestandteil des Anwendungsgebietes von Axicabtagen-Ciloleucel. Gemäß der Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel wurden von den 636 Patienten insgesamt 180 Patienten (28 %) von der Analysepopulation ausgeschlossen, da die Patienten nicht das vorliegende AWG erfüllten (Ausschluss der primär refraktären Patienten).

Durch den notwendigen Ausschluss der primär refraktären Patienten wurden zum historischen Vergleich 456 Patienten aus SCHOLAR-1 herangezogen. Patienten mit rezidiviertem DLBCL ohne Stammzelltransplantation waren nicht Bestandteil der Studienpopulation von SCHOLAR-1, sind aber Bestandteil des Anwendungsgebietes von Axicabtagen-Ciloleucel.

Für die beiden eingeschlossenen randomisierten Studien (NCIC und CORAL) wurde das Ansprechen basierend auf den überarbeiteten IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma (im weiteren Verlauf bezeichnet als „IWG 1999 Kriterien“) festgestellt. Für die beiden retrospektiven Datenbanken (MDACC und MC/IA) basierte das Ansprechen auf der Krankheitsbeurteilung durch den Prüfarzt. Welche Kriterien hierfür herangezogen wurden, bleibt unklar. Die IWG-Kriterien von 1999 [5] sehen als Behandlungsergebnis die Kategorien vollständiges Ansprechen (complete remission, CR), „unbestätigtes“ vollständiges Ansprechen (vollständiges Ansprechen mit residuellen Auffälligkeiten, complete remission unconfirmed/uncertain, CRu), partielles Ansprechen (partial remission, PR), stabile Erkrankung (stable disease, SD) und progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) vor. Die aktualisierten Kriterien von 2007 [6] weichen hiervon ab, indem sie die Kategorie unbestätigtes vollständiges Ansprechen anhand des Ergebnisses der FDG-PET bei Lymphomen mit gesteigerter Glukoseaufnahme entweder der Kategorie vollständiges (PET negativ) oder der Kategorie partielles Ansprechen (PET positiv) zuordnen. Da in der ZUMA-1-Studie die IWG-Kriterien 2007 verwendet wurden, scheint eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der Beurteilung der Ansprechrate eingeschränkt.

Bei den Studienpopulationen von ZUMA-1 [mITT: n = 101] und SCHOLAR-1 [n = 456] zeigen sich Hinweise auf mögliche Unterschiede: So liegt beispielsweise der Anteil an Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 in der SCHOLAR-1-Studie bei 70 %, während er in der ZUMA-1-Studie bei 100 % liegt. Einen ECOG-Status von 2–4 wiesen 11,4 % der Patienten in SCHOLAR-1 auf, während für 18,6 % der Patienten kein ECOG-PS vorlag. Darüber hinaus liegt der Anteil an Patienten mit einem IPI ≥ 3 bei 31,1 %, während er in der ZUMA-1-Studie bei 48 % liegt. Zudem sind für 25 % der Patienten in SCHOLAR-1 keine Angaben zum IPI-Status vorhanden. Hierbei handelt es sich um einen zentralen prognostischen Faktor im vorliegenden AWG, welcher mit dem Krankheitsverlauf korreliert und für die Beurteilung der Vergleichbarkeit der zu vergleichenden Population relevant ist.

Für den historischen Vergleich mit der mITT-Population der ZUMA-1-Studie (N = 101) wurden Analysesets für SCHOLAR-1 im Technical Report festgelegt. Diese Fallzahlen unterscheiden sich zu den berichteten Fallzahlen im Nutzendossier Modul 4. So umfasst bspw. das Analyseset für das Gesamtüberleben der SCHOLAR-1-Studie gemäß Technical Addendum eine Teilmenge des SCHOLAR-1-evaluable Analysesets (N = 636), die einen berichteten Überlebensstatus und ein Datum nach Erhalt der Salvagetherapie zur Behandlung von refraktären Erkrankungen haben. Das sind differenziert nach Refraktionsstatus 603 Patienten (first) bzw. 497 Patienten (last). Im Nutzendossier Modul 4 wird für das Gesamtüberleben eine Fallzahl von 424 angegeben. Es bleibt unklar, wie diese Vergleichspopulation identifiziert/ermittelt wurde. Darüber hinaus wurde für die vergleichende Analyse ein Propensity Score Matching geplant, auch hier bleibt unklar, wie die Fallzahl von 397 Patienten in SCHOLAR-1 für das Gesamtüberleben ermittelt wurde. Zudem finden sich für die genannten Analysesets bzw. Fallzahlen keine Angaben zur Baselinecharakteristik. Darüber hinaus sei erwähnt, dass der Propensity Score allerdings nur für die bekannten und tatsächlich gemessenen Störgrößen adjustieren kann.

Zusammenfassende Einschätzung zu den historischen Vergleichen

Zusammenfassend ist eine Vergleichbarkeit auf Populationsebene sowohl für die Populationen in den 15 Publikationen als auch für SCHOLAR-1 nicht ausreichend möglich, da zum Teil essentielle und relevante Angaben zur Patientencharakteristik und zum Studienverlauf fehlen. Darüber hinaus unterscheidet sich die Operationalisierung der Endpunkte in den historischen Vergleichspopulationen im Vergleich zur ZUMA-1-Studie bzw. kann nicht bewertet werden, da keine Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte vorliegen. Des Weiteren bestehen relevante Unterschiede in der Verteilung der prognostischen Faktoren (soweit angegeben) zwischen den Patientenpopulationen der historischen Kontrollen und der ZUMA-1-Studie. Unter Berücksichtigung der genannten Limitationen und der zuvor berichteten Limitation hinsichtlich Analyse auf Basis der mITT-Population in ZUMA-1 werden diese Studien und damit der historische Vergleich in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

3.3 Wirksamkeit

Zur Beurteilung der Wirksamkeit legte der pU Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (objektive Ansprechraten, progressionsfreies Überleben, Dauer des Ansprechens und bestes Ansprechen jeweils bewertet durch den Prüfarzt und durch den zentralen Gutachter) vor.

In der Endpunktkategorie Wirksamkeit wird der Endpunkt Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung herangezogen. Die Morbidität-Endpunkte werden nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet (siehe 2.5.1) und daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine Ausnahme bildet die objektive Ansprechraten, die ergänzend dargestellt wird.

Mortalität

Die Ergebnisse zur Mortalität sind lediglich deskriptiv, da es sich bei der Studie ZUMA-1 um eine einarmige Studie ohne Kontrolle bzw. ohne adäquate historische Kontrollgruppe handelte.

Aus den Unterlagen des pU konnten keine Daten zu den Todesfällen für die FAS-Population entnommen werden, ebenso wie für die Daten zum Gesamtüberleben separat für TFL und PMBCL inklusive KM-Kurven. Daten zur FAS-Population sind insbesondere bei Mortalität relevant, da die Wartezeit zwischen Therapieentscheidung und der Infusion des Arzneimittels ein inhärenter Teil der Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel ist und Patienten auch in der Wartezeit versterben können.

In die Mortalitätsdaten flossen auch die Studienteilnehmer ein, die erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Dies ist zwar nur ein geringer Anteil (Phase I: 1 Studienteilnehmer mit DLBCL, Phase II: 8 Studienteilnehmer mit DLBCL und 1 Studienteilnehmer mit PMBCL), dennoch sollte das bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

Die Dauer der durchschnittlichen (tatsächlichen) Nachbeobachtung betrug ca. 12 Monate. Langzeitdaten könnten die Aussagekraft erhöhen.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Zu den Todesfällen lagen keine Daten der FAS-Population (Phase I: N = 8, Phase II: DLBCL N = 81, TFL N = 21) getrennt nach Lymphom-Entität vor. Innerhalb der Sicherheitspopulation (entspricht der mITT-Population, Phase I: N = 7, Phase II: DLBCL N = 77, TFL N = 16) verstarben zum Zeitpunkt der Updateanalyse 57 % (Phase I: n = 4) bzw. 49 % (Phase II: n = 38) der

Studienteilnehmer mit DLBCL und 25 % (n = 4) der Studienteilnehmer mit TFL. Zusätzlich lagen Daten zu den Todesfällen der 10 Studienteilnehmer der Phase II vor, die eine Leukapherese erhielten, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Von diesen 10 Studienteilnehmern verstarben 8. Es bleibt unklar, an welchem Lymphom die 8 Studienteilnehmer erkrankt waren, daher unterschätzen die oben genannten Daten der Todesfälle der Sicherheitspopulation die Todesfälle der FAS-Population.

Daten zum medianen Gesamtüberleben lagen für die FAS-Population nur für das Krankheitsbild DLBCL für die Phase II vor (nicht separat für DLBCL der Phase I und TFL). Für Studienteilnehmer mit DLBCL (Phase II) betrug die mediane Dauer des Gesamtüberlebens 15,4 Monate (95%-KI: [11,1; n. e.]).

Krankheitsbild PMBCL

Zu den Todesfällen lagen keine Daten der FAS-Population (N = 9) für die Lymphom-Entität PMBCL vor. Innerhalb der Sicherheitspopulation (entspricht der mITT-Population, N = 8) verstarben zum Zeitpunkt der Updateanalyse 25 % (n = 2) der Studienteilnehmer mit PMBCL. Außerdem verstarben 8 von 10 Studienteilnehmern, die eine Leukapherese erhielten, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Es könnte daher sein, dass einer dieser 8 verstorbenen Studienteilnehmer an PMBCL erkrankt war und die oben genannten 25 % (der Sicherheitspopulation) die Todesfälle der FAS-Population unterschätzen. Diese fehlende Information konnte den Unterlagen des pU nicht entnommen werden. Daten zum medianen Gesamtüberleben für die FAS-Population des Krankheitsbildes PMBCL konnten den Unterlagen des pU ebenfalls nicht entnommen werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern (DLBCL, TFL und PMBCL) verstarben bis zum Datenschnitt der Updateanalyse in Phase II 47 % (n = 52). Aus den Unterlagen des pU konnten keine Daten zu Phase I und zu den einzelnen Lymphom-Entitäten (TFL und PMBCL) für die FAS-Population entnommen werden. Aus diesen Gründen sowie aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs ist eine Einschätzung der Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel nicht möglich.

3.4 Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der Studie ZUMA-1 ausschließlich in Kohorte 3 erhoben. Es ist unklar, warum Lebensqualität nicht bereits in Kohorte 1 und Kohorte 2 erhoben wurde. Außerdem wurde Kohorte 3 nicht im Studienbericht dargestellt. Nutzensaussagen zur Lebensqualität können daher nicht abgeleitet werden.

3.5 Sicherheit

Für den Endpunkt Sicherheit waren vom pU überwiegend therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (UE) der Sicherheitspopulation dargestellt. Unter therapiebedingten UE wurden alle UE gefasst, die nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Jegliche UE wurden bis zu 3 Monate nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel aufgezeichnet. Für den Zeitraum ab 3 Monate bis zu 24 Monate nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel oder eines Krankheitsprogresses (je nachdem, was zuerst aufgetreten ist) wurden nur gezielte UE aufgezeichnet (neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten).

Die Erfassung der UE weist einige Einschränkungen auf. Die erste Einschränkung betrifft die dargestellte Population. Es wurden nur UE der Sicherheitspopulation (N = 101) dargestellt und nicht der FAS-Population (N = 111). Es gibt daher keine Information zu UE bei Studienteilnehmern, die eine Leukapherese und ggf. konditionierende Chemotherapie erhalten haben, aber kein Axicabtagen-Ciloleucel erhielten. Die Leukapherese und konditionierende Chemotherapie (gemäß Fachinformation [20]) gehören zum Therapieschema, weshalb die Bewertung der Sicherheit auch UE, die im Rahmen dieser Therapieteile auftreten, einschließen sollte.

Die zweite Einschränkung betrifft den Erhebungszeitraum. Im Wesentlichen werden die UE als therapiebedingte UE dargestellt. Therapiebedingte UE waren definiert als UE, die nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Der Zeitraum zwischen Leukapherese und der konditionierenden Chemotherapie ist also nicht umfasst, ist aber inhärenter Bestandteil der Therapie von Axicabtagen-Ciloleucel. Darüber hinaus wurden die UE ab konditionierender Chemotherapie bis zu 3 Monate nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel systematisch erfasst. Eine valide Erfassung der UE ist nur für diesen Zeitraum gegeben. In der Folgezeit wurden nur noch gezielte UE erfasst (neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten). Diese Einschränkung gilt auch für UE von speziellem Interesse. Eine umfassende Erhebung der UE lag also ab Monat 3 nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel nicht mehr vor.

Die dritte Einschränkung ist die Darstellung der Ergebnisse. Aus der Darstellung geht nicht hervor, wie lange für die berücksichtigten Studienteilnehmer die Nachbeobachtungszeit für UE war. Wenn bei einem Studienteilnehmer innerhalb des Beobachtungszeitraums der 3 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel ein Krankheitsprogress (oder kein CR oder PR) auftrat, wurde die 3-Monats-Visite durchgeführt und es folgte die Nachbeobachtung, bei der nur gezielte UE erfasst wurden. Aus den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, wie viele Studienteilnehmer diesen Studienabschnitt der umfassenden Erfassung der UE vorzeitig abbrachen. Darüber hinaus wird bei der Darstellung der Ergebnisse zu den UE nicht differenziert nach den gezielten UE. Die gezielten UE umfassen einen längeren Beobachtungszeitraum als die restlichen UE. Unklar bleibt, welche UE welchen tatsächlichen Nachbeobachtungszeitraum hatten. Es konnten den Unterlagen des pU keine Angaben entnommen werden, die die genaue Anzahl der Studienteilnehmer zu welchem Abschnitt der Nachbeobachtung umfassten.

Bei der Interpretation der UE ist zudem zu beachten, dass diese jeweils Inzidenzen, d. h. (Neu)Auftreten von UE bzw. Verschlimmerung des bereits bestehenden UE darstellen. UE, die bereits vor der konditionierenden Chemotherapie aufgetreten sind und weiterhin fortbestehen, wurden dementsprechend in der Folge nicht berücksichtigt. Die UE könnten daher teils unterschätzt sein. Darüber hinaus blieb unklar, warum keine UE berücksichtigt wurden, die im Zusammenhang mit einer bereits bestehenden Erkrankung stehen (vor Studienbeginn) und einen medizinischen Eingriff erforderten. Es blieb auch unklar, wie dieser Zusammenhang erfasst wurde. Weiterhin ist bei der Interpretation darauf zu achten, dass eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität ebenso als UE erfasst wurden.

Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte werden deskriptiv dargestellt, da keine adäquate Vergleichspopulation vorliegt.

Die UE wurden gemäß MedDRA kodiert. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE-Kriterien. Eine Ausnahme stellte das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) dar. Die Inzidenz und die Einteilung in den Schweregrad als Syndrom erfolgte anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014 [23]. Die Skala wurde speziell zur Graduierung des Zytokin-

Freisetzungssyndroms entwickelt, da für das CTCAE-System Schwächen hinsichtlich der Graduierung nach Behandlung mit CAR-T-Zellen bekannt sind [23,33].

Bezüglich der Hospitalisierung ist anzumerken, dass geplant war, dass die Studienteilnehmer mindestens 7 Tage nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im Krankenhaus bleiben. Tatsächlich blieben die Studienteilnehmer im Median 14–15 Tage hospitalisiert. Die Studienteilnehmer durften in der Regel das Krankenhaus erst verlassen, wenn alle nicht-hämatologischen Toxizitäten abgeklungen waren (\leq Grad 1).

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Alle Studienteilnehmer der Sicherheitspopulation erlitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Ein UE mit dem Schweregrad ≥ 3 trat in Phase I bei allen Studienteilnehmern mit DLBCL auf und in Phase II bei nahezu allen (97 %). Teilnehmer mit TFL erlitten ebenso fast alle ein UE mit dem Schweregrad ≥ 3 (94 % (n = 15)). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei gut der Hälfte der Studienteilnehmer auf (Phase I: DLBCL 71 %, Phase II: DLBCL 53 %, TFL 56 %). Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 %) betreffen diverse Systemorganklassen (nach MedDRA) und sind in Tabelle 19 aufgelistet.

Für die Lymphom-Entität TFL konnten keine separaten Daten zu Systemorganklassen und Preferred Terms in den Unterlagen des pU identifiziert werden.

Vom pU wurden die UE von speziellem Interesse in 3 Kategorien unterteilt: in UE mit identifiziertem Risiko, UE mit potentielltem Risiko und UE mit besonderem Interesse. Für die Studienteilnehmer mit TFL konnten keine separaten Daten zu UE mit speziellem Interesse aus den Unterlagen des pU identifiziert werden mit Ausnahme des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischen Ereignissen.

Besonders relevant waren die UE mit identifiziertem Risiko, die das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), neurologische Ereignisse, Zytopenien, Infektionen, B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie umfassten. Generell traten CRS (Inzidenz und die Einteilung in den Schweregrad erfolgte anhand der CRS Grading Scale [23]) bei der Mehrheit der Studienteilnehmer mit DLBCL (Phase I: 86 %, Phase II: 95 %) und TFL (81 %) auf. Die wenigsten dieser CRS erreichten einen Schweregrad ≥ 3 (Phase I: 14 %, Phase II (DLBCL): 14 %). Neurologische Ereignisse traten ebenso bei der Mehrheit der Studienteilnehmer mit DLBCL (Phase I: 86 %, Phase II: 65 %) und TFL (75 %) auf. 57 % in der Phase I und 26 % in der Phase II (DLBCL) der UE erreichten einen Schweregrad ≥ 3 . Bezüglich der Zytopenien (Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien) traten bei der Mehrheit der Studienteilnehmer mit DLBCL Thrombozytopenien auf (Phase I: 57 %, Phase II: 65 %), die meist auch einen Schweregrad \geq Grad 3 erreichten (Phase I: 57 %, Phase II: 43 %). Neutropenien erlitten nahezu alle Studienteilnehmer mit DLBCL und diese erreichten dann auch mindestens einen Schweregrad ≥ 3 (Phase I: 86 %, Phase II: 87 %). Bezüglich der Anämien erlitten 57 % der Studienteilnehmer der Phase I und 71 % der Studienteilnehmer der Phase II ein solches UE. Bei den meisten der betroffenen Studienteilnehmer erreichte die Anämie einen Schweregrad ≥ 3 (Phase I: 57 %, Phase II: 47 %). Es konnten keine Informationen zu TFL für die Zytopenien aus den Unterlagen des pU entnommen werden. Das Auftreten von Infektionen betraf je nach Infektionsart zwischen 4 % und 29 % der Studienteilnehmer mit DLBCL (bakterielle Infektionen: 17 %, virale Infektionen: 19 %, opportunistische Infektionen: 4 % und andere Infektionen: 29 %). Angaben zu Studienteilnehmern der Phase I sowie der Phase II mit TFL konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden. Bezüglich der B-Zell-Aplasie weisen die Daten einige Unklarheiten auf und wurden nicht extrahiert.

Hypogammaglobulinämien traten auch bei Studienteilnehmern mit DLBCL auf: Phase I: 29 %, Phase II: 13 %; kein UE \geq Grad 3.

Zu den UE von potentielltem Risiko gehörten Autoimmunstörungen, sekundäre Malignitäten und Tumorlyse-Syndrom. Diese UE hatten eine relativ niedrige Inzidenz (pro Phase bzw. Kohorte trat jeweils nicht mehr als ein Fall auf). Außerdem umfasst die Kategorie Immunogenität, die mit 2 Laborparametern operationalisiert wurde (FMC63 und bovines Serumalbumin). Detaillierte Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 22 zu finden.

UE von besonderem Interesse umfassten das zerebrale Ödem, kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz und „replication-competent retrovirus (RCR)“. Es traten im Beobachtungszeitraum keine zerebralen Ödeme auf. Bezüglich der Herzerkrankungen traten kardiale Arrhythmien sehr häufig auf (Phase I: 43 %, Phase II: 71 %), die aber überwiegend nicht einen Schweregrad \geq Grad 3 erreichten (Phase I: 0 %, Phase II: 9 %). Herzinsuffizienz trat bei 29 % der Studienteilnehmer der Phase I und 12 % der Studienteilnehmer der Phase II auf. Ungefähr bei der Hälfte der betroffenen Studienteilnehmer erreichte die Schwere des UE einen Schweregrad von \geq Grad 3 (Phase I: 14 %, Phase II: 6 %). Das Testergebnis des „replication-competent retrovirus (RCR)“ war bei allen getesteten Studienteilnehmern negativ (siehe auch Tabelle 23).

Krankheitsbild PMBCL

Alle Studienteilnehmer mit PMBCL der Sicherheitspopulation (N = 8) erlitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis sowie ein UE mit einem Schweregrad \geq 3. SUE traten bei der Hälfte der Studienteilnehmer auf.

Für UE nach Systemorganklassen und Preferred Terms ließen sich für das Krankheitsbild PMBCL keine separaten Daten aus den Unterlagen des pU entnehmen.

Bezüglich der UE von speziellem Interesse ließen sich aus den Unterlagen des pU nur Informationen zu CRS und neurologischen Ereignissen entnehmen. Alle Studienteilnehmer mit PMBCL erlitten ein CRS, wovon allerdings keins den Schweregrad \geq 3 erreichte. 38 % der Studienteilnehmer erlitten ein neurologisches Ereignis, das auch einen Schweregrad von \geq 3 erreichte.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

UE traten bei allen Studienteilnehmern auf und UE mit einem Schweregrad \geq 3 bei nahezu allen Studienteilnehmern. Insbesondere ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei nahezu allen Studienteilnehmern auf, allerdings meist mit einem Schweregrad von 1 oder 2. Auch neurologische Ereignisse traten sehr häufig auf, die meist auch einen Schweregrad \geq 3 aufwiesen. Bei Studienteilnehmern mit DLBCL traten darüber hinaus insbesondere Anämien, Nausea, Pyrexie und Fatigue (alle Preferred Terms mit einer Inzidenz $>$ 50 %) auf. Daten zu weiteren Systemorganklassen oder Preferred Terms waren für TFL und PMBCL den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Etwa die Hälfte aller Studienteilnehmer erlitt ein SUE.

Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs und der Einschränkungen der Validität der Sicherheitsdaten (hinsichtlich der dargestellten Sicherheitspopulation, des beschränkten Erhebungszeitraums und der unvollständigen Ergebnisdarstellung) ist eine abschließende Bewertung zur Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patienten mit DLBCL (inklusive TFL) und PMBCL nicht möglich.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Axicabtagen-Ciloleucel muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel soll durch in der Therapie von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen. Die Therapie sollte zudem unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das für die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel und das Management von Patienten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt werden, geschult ist.

Vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel müssen mindestens 4 Dosen Tocilizumab für die Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) verfügbar sein.

Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen.

Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Axicabtagen-Ciloleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des CRS und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel in der Nähe des Behandlungszentrums zu bleiben und den Patientenpass immer bei sich zu tragen, erklären.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ZUMA-1. Es handelt sich bei der Studie ZUMA-1 um eine prospektive, offene, multizentrische einarmige Phase-I/II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem DLBCL (inklusive Subtyp TFL) und PMBCL untersucht.

Die vom pU vorgelegten historischen Kontrollpopulationen der SCHOLAR-1-Studie sowie der 15 Publikationen aus der Literaturrecherche wurden aufgrund fehlender grundlegender Angaben zur Patientencharakteristik und zum Studienverlauf sowie mangelnder Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und der Operationalisierung der Endpunkte als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

Alle dargestellten Ergebnisse der ZUMA-1-Studie unterliegen aufgrund des Studiendesigns und der jeweiligen Einschränkungen des dargestellten Endpunktes einem hohen Verzerrungspotential. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist für die Bewertung des Zusatznutzens dementsprechend gering.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der ZUMA-1-Studie

Endpunkt	Phase I DLBCL	Phase II			
		DLBCL	TFL	PMBCL	Total
Mortalität	N = 8¹⁾	N = 81¹⁾	N = 21¹⁾	N = 9¹⁾	N = 111¹⁾
Gesamtüberleben Todesfälle, n (%) KM-Median ²⁾ in Monaten [95%-KI]	k. A. - ³⁾	k. A. 15,4 [11,1; n. e.]	k. A.	k. A.	54 (49) ⁴⁾ 17,4 [11,6; n. e.]
Sicherheit⁵⁾, n (%)	N = 7⁶⁾	N = 77⁶⁾	N = 16⁶⁾	N = 8⁶⁾	N = 101⁶⁾
UE ⁵⁾	7 (100)	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁵⁾	7 (100)	75 (97)	15 (94)	8 (100)	98 (97)
SUE ⁵⁾	5 (71)	41 (53)	9 (56)	4 (50)	54 (53)
Zytokin- Freisetzungssyndrom ⁷⁾ Jeglicher Schweregrad ⁷⁾ Schweregrad ≥ 3 ⁷⁾	6 (86) ⁸⁾ 1 (14) ⁸⁾	73 (95) 11 (14)	13 (81) 1 (6)	8 (100) 0	94 (93) 12 (12)
Neurologische Ereignisse ⁵⁾ Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	6 (86) ⁸⁾ 4 (57) ⁸⁾	50 (65) 20 (26)	12 (75) 6 (38)	3 (38) 3 (38)	65 (64) 29 (29)
Thrombozytopenie Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57) ⁸⁾ 4 (57) ⁸⁾	50 (65) 33 (43)	k. A.	k. A.	62 (61) 39 (39)

Endpunkt	Phase I DLBCL	Phase II			
		DLBCL	TFL	PMBCL	Total
Anhaltende ⁹⁾ Thrombozytopenie					
Jeglicher Schweregrad	3 (43)	36 (47)	k. A.	k. A.	44 (44)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	3 (43)	22 (29)			26 (26)
Neutropenie					
Jeglicher Schweregrad	6 (86) ⁸⁾	67 (87)	k. A.	k. A.	86 (85)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	6 (86) ⁸⁾	63 (82)			79 (78)
Anhaltende ⁹⁾ Neutropenie					
Jeglicher Schweregrad	3 (43)	32 (42)	k. A.	k. A.	40 (40)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (29)	25 (32)			31 (31)
Anämie					
Jeglicher Schweregrad	4 (57) ⁸⁾	55 (71)	k. A.	k. A.	68 (67)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57) ⁸⁾	36 (47)			45 (45)
Anhaltende ⁹⁾ Anämie					
Jeglicher Schweregrad	2 (29)	29 (38)	k. A.	k. A.	35 (35)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (29)	14 (18)			16 (16)
Infektionen					
Bakterielle Infektionen		13 (17)			14 (14)
Virale Infektionen	k. A.	15 (19)	k. A.	k. A.	17 (17)
Opportunistische Inf.		3 (4)			5 (5)
Andere Infektionen		22 (29)			30 (30)
Hypogammaglobulinämie	2 (29) ⁸⁾	10 (13)	k. A.	k. A.	13 (13)
UE mit potentiell Risiko ¹⁰⁾					
Autoimmunstörungen	0	0	0	0	0
sekundäre Malignitäten	1 (14)	1 (1)	0	0	0
Tumorlyse-Syndrom	0	1 (1)	0 ¹¹⁾	0	0
UE mit besonderem Interesse ¹²⁾					
Zerebrales Ödem	0 ⁸⁾	0	0	0	0
Kardiale Arrhythmien	3 (43) ⁸⁾	55 (71)	k. A.	k. A.	70 (69)
Herzinsuffizienz	2 (29) ⁸⁾	9 (12)	k. A.	k. A.	9 (9)

¹⁾ Die Angaben zur Stichprobengröße beziehen sich auf die FAS-Population. Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmer, also auch Studienteilnehmer, die eine Leukapherese erhielten, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten.

²⁾ Der Wert bezieht sich auf die mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Studienteilnehmern, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

³⁾ Für Phase I wurden KM-Schätzer für das Gesamtüberleben nicht berichtet und waren auch nicht das Ziel der Phase I.

⁴⁾ Dieser Wert ist aus 2 Einzelinformationen selbst ermittelt. Zum Zeitpunkt der Updateanalyse sind in der Sicherheitspopulation 44 Studienteilnehmer verstorben (siehe auch Tabelle 14). Darüber hinaus konnte aus dem Studienbericht für die Primäranalyse (DCO: 27.01.2017) eine Information zu Todesfällen bei den Studienteilnehmern entnommen werden, die eine Leukapherese, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten. Von diesen 10 Studienteilnehmern verstarben 8, davon 6 aufgrund einer progredienten Erkrankung, 1 Studienteilnehmer verstarb an einem myelodysplastischem Syndrom und 1 Studienteilnehmer verstarb an einem Tumorlyse-Syndrom.

⁵⁾ Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 19.0. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03. Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, die definiert sind als alle UE, die nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Umfassend wurden UE bis 3 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst, anschließend wurden gezielte UE bis

- 24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst. Dazu gehörten: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.
- ⁶⁾ Die Angaben zur Stichprobengröße beziehen sich auf die Sicherheitspopulation, die alle Studienteilnehmer umfasst, die jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Studienteilnehmer, die eine Leukapherese erhielten, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, wurden nicht berücksichtigt.
 - ⁷⁾ Die Inzidenz und die Einteilung in den Schweregrad als Syndrom erfolgte anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014 [23]; einzelne Symptome, die mit dem CRS assoziiert waren, wurden anhand des CTCAE-Systems berichtet und der Schweregrad erfasst.
 - ⁸⁾ Für die Sicherheitsdaten aus Phase I konnten aus den Unterlagen des pU überwiegend keine Daten für den Update-Datenschnitt entnommen werden. Es werden daher für Phase I die Daten des Primärdatenschnitts (DCO: 27.01.2017) dargestellt.
 - ⁹⁾ Andauernde Zytopenien wurden definiert als Grad-3-Zytopenien (Mindestdauer 30 Tage) oder konsekutive Grad-3-Zytopenien mit einer kombinierten Dauer von min. 30 Tagen.
 - ¹⁰⁾ Zu UE mit potentielltem Risiko zählen auch die beiden Laborparameter FMC63 und bovines Serumalbumin (gehören zu Immunogenität) und sind in Tabelle 22 dargestellt.
 - ¹¹⁾ Ein Studienteilnehmer (erkrankt an TFL) erlitt das Tumorlyse-Syndrom nach der konditionierenden Chemotherapie und verstarb 2 Tage nach dem Beginn der Chemotherapie. Dieser Studienteilnehmer hat keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten und zählt daher nicht zur Sicherheitspopulation und wird hier nicht gezählt.
 - ¹²⁾ Zu UE mit besonderem Interesse zählt auch der Laborparameter „replication-competent retrovirus (RCR)“, der in Tabelle 23 dargestellt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht erreicht; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

Referenzen

1. **Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Antin JH, et al.** Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for hodgkin and non-hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008;14(4):418-425.
2. **Aurer I, Durakovic N, Radman I, Nemet D, Zupancic-Salek S, Kovacevic-Metelko J, et al.** Combination of ifosfamide, methotrexate, and etoposide (IMVP) as a salvage therapy for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: retrospective study. *Croat Med J* 2002;43(5):550-554.
3. **Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al.** Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):671-678.
4. **Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, Carreras J, Armand P, Bishop MR, et al.** Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood* 2012;120(20):4256-4262.
5. **Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al.** Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244.
6. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
7. **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* 2017;130(16):1800-1808.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Yescarta: European public assessment report EMEA/H/C/004480/0000 [online]. 10.09.2018. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 06.11.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/yescarta-epar-medicine-overview_en.pdf.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Yescarta: Orphan Maintenance Assessment Report [online]. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 06.11.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/yescarta-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.
10. **Eyre TA, Linton KM, Rohman P, Kothari J, Cwynarski K, Ardeshtna K, et al.** Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;173(6):896-904.
11. **Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, et al.** Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 2016;174(2):235-248.
12. **Food and Drug Administration (FDA).** Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Silver Spring (USA): FDA; 2007.

13. **Ghobadi A, Nolley E, Liu J, McBride A, Stockerl-Goldstein K, Cashen A.** Retrospective comparison of allogeneic vs autologous transplantation for diffuse large B-cell lymphoma with early relapse or primary induction failure. *Bone Marrow Transplantation* 2015;50(1):134-136.
14. **Heinzelmann F, Bethge W, Beelen DW, Stelljes M, Dreger P, Engelhard M, et al.** Allogeneic haematopoietic cell transplantation offers the chance of cure for patients with transformed follicular lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(6):1173-1183.
15. **Kite.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL) [unveröffentlicht]. 31.10.2018.
16. **Kite.** Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study: Technical Report Addendum [unveröffentlicht]. 2018.
17. **Kite.** A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). 2015-005007-862016.
18. **Kite.** A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). 2015-005007-86.
19. **Kite.** A phase 1/2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (ZUMA-1); Axicabtagene ciloleucel KTE-C19-101; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
20. **Kite.** Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen, Infusionsdispersion [online]. 08.2018. Berlin. [Zugriff: 06.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. **Kite A. Gilead Company.** A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1) [online]. NCT02348216. In: *ClinicalTrials.gov*. 2015. [Zugriff: 06.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348216>.
22. **Lazarus HM, Zhang MJ, Carreras J, Hayes-Lattin BM, Ataergin AS, Bitran JD, et al.** A comparison of HLA-identical sibling allogeneic versus autologous transplantation for diffuse large b-cell lymphoma: a report from the CIBMTR. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010;16(1):35-45.
23. **Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al.** Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-195.
24. **Liu PP, Wang KF, Xia Y, Bi XW, Sun P, Wang Y, et al.** Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(27):e4054.
25. **Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al.** Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology* 2019;20(1):31-42.

26. **Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PWM.** Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:318-327.
27. **Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA.** Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(2):146-171.
28. **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* 2006;107(1):265-276.
29. **Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al.** Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-2544.
30. **Olivieri A, Lucesole M, Capelli D, Gini G, Montanari M, Candela M, et al.** A new schedule of CHOP/Rituximab plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is an effective rescue for patients with aggressive lymphoma failing autologous stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005;11(8):627-636.
31. **Pan D, Moskowitz CH, Zelenetz AD, Straus D, Kewalaramani T, Noy A, et al.** Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphomas relapsing after or refractory to autologous stem cell transplantation. *Cancer J* 2002;8(5):371-376.
32. **Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al.** Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):696-706.
33. **Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA.** Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol* 2018;11:35.
34. **Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al.** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.
35. **Sarkozy C, Sehn LH.** Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(3):209-216.
36. **Song Y, Chi GY.** A method for testing a prespecified subgroup in clinical trials. *Stat Med* 2007;26(19):3535-3549.
37. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-2390.
38. **Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al.** Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1342-1348.
39. **Wang SJ, O'Neill RT, Hung HM.** Approaches to evaluation of treatment effect in randomized clinical trials with genomic subset. *Pharm Stat* 2007;6(3):227-244.

40. **Wilder DD, Ogden JL, Jain VK.** A multicenter trial of infusional etoposide, doxorubicin, and vincristine with cyclophosphamide and prednisone (EPOCH) in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma 2001;1(4):285-292.
41. **Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD).** Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom: Inzidenz, Altersstandardisierte Rate (1999 - 2014). Datenbankabfrage [online]. In: Zentrum für Krebsregisterdaten. 29.11.2017. Robert Koch-Institut (RKI); 2018. [Zugriff: 18.09.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.